

ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Направление медицина

Кафедра факультетской терапии

Допускается к защите

Заведующий кафедрой

д.м.н., проф., Шишкин А. Н.

« » _____

ВЫПУСКНАЯ КВАЛИФИКАЦИОННАЯ РАБОТА

на тему:

Дефицит 25-гидроксивитамина D и его взаимосвязь

с гормонально-метаболическим статусом пациентов

Выполнил студент

14.СОЗ-м группы

Нуруллаев И. З. о.

Научный руководитель:

к.м.н., доц. Пчелин И. Ю.

Санкт-Петербург

2020 год

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

1,25(OH)₂D – 1,25-дигидроксивитамин D, кальцитриол

25(OH)D – 25-гидроксивитамин D, кальцидиол

АД – артериальное давление

АЛТ – аланинаминотрансфераза

АО – абдоминальное ожирение

АСТ – аспартатаминотрансфераза

Анти-ТПО – антитела к тиреопероксидазе

АИТ – аутоиммунный тиреоидит

АЦ – адипоциты

ВОЗ – всемирная организация здравоохранения

ВД – витамин D

ВЖТ – висцеральная жировая ткань

ГБ – гипертоническая болезнь

ГСПГ – глобулин, связывающий половые гормоны

ЖК – жирные кислоты

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ИММЛЖ – индекс массы миокарда левого желудочка

ИМТ – индекс массы тела

ИР – инсулинорезистентность

ЗНО – злокачественные новообразования

КА – коэффициент атерогенности

КАК – клинический анализ крови

ЛПВП – липопротеины высокой плотности

ЛПНП – липопротеины низкой плотности

ЛПОНП – липопротеины очень низкой плотности

ММЛЖ – масса миокарда левого желудочка

МС – метаболический синдром

ОБ – окружность бедер

ОИМ – острый инфаркт миокарда

ОНМК – острая недостаточность мозгового кровообращения

ОТ – окружность талии

ОТ/ОБ – отношение окружности талии к окружности бедра

ПГТТ – пероральный глюкозотолерантный тест

ПТГ – паратиреоидный гормон

ПЖТ – подкожная жировая ткань

РФ – Российская Федерация

РААС – ренин-ангиотензин-альдостероновая система

СД – сахарный диабет

СКФ – скорость клубочковой фильтрации

СРБ – С-реактивный белок

ССЗ – сердечно-сосудистые заболевания

ССР – сердечно-сосудистый риск

САД – систолическое артериальное давление

СН – сердечная недостаточность

ТГ – триглицериды

ТТГ – тиреотропный гормон

УФ-излучение – ультрафиолетовое излучение

Щелочная фосфатаза – ЩФ

ХБП – хроническая болезнь почек

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭКО – экстракорпоральное оплодотворение

ЭхоКГ – эхокардиограмма

ADA, American Diabetes Association – Американская диабетическая ассоциация

CKD-EPI - Chronic Kidney Disease Epidemiology Collaboration, оценка скорости клубочковой фильтрации у взрослых

НОМА-IR – индекс инсулинорезистентности (Homeostatic Model Assessment of Insulin Resistance)

НbA1c – гликированный гемоглобин

MCHC – Mean Corpuscular Hemoglobin Concentration, средняя концентрация гемоглобина в эритроцитах

MPV – Mean platelet volume, средний объем тромбоцита

PCT – Platelet Crit, тромбокрит

PDW – Platelet Distribution Width ширина распределения тромбоцитов по объему

RDW – Red Cell Distribution Width, распределение эритроцитов по объему

RFM – Relative Fat Mass, индекс относительной массы жировой ткани

VAI – Visceral Adiposity Index, индекс висцерального ожирения

VDR – рецептор витамина D (Vitamin D Receptor)

ОГЛАВЛЕНИЕ

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	2
ОГЛАВЛЕНИЕ	6
ВВЕДЕНИЕ.....	7
Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1. Метаболизм и функции витамина D.....	12
1.2 Ожирение как фактор риска дефицита витамина D.....	16
1.3. Риск возникновения и течение сахарного диабета при дефиците витамина D	19
1.4. Взаимосвязь уровня витамина D с компонентами метаболического синдрома	22
1.4.1. Течение артериальной гипертензии при различном статусе витамина D .	23
1.4.2. Взаимосвязь уровня витамина D с дислипидемией	24
1.4.3. Прогностическая ценность уровня витамина D при сердечно-сосудистых заболеваниях.....	25
1.5. Изменения гормонального профиля на фоне дефицита витамина D.....	27
1.5.1 Взаимосвязь уровня витамина D с половыми гормонами.....	27
1.5.2 Влияние витамина D на тиреоидный статус и течение аутоиммунного тиреоидита	33
1.6 Взаимосвязь уровня витамина D с другими клинико-лабораторными показателями.....	35
1.6.1 Взаимосвязь уровня витамина D с уровнем гомоцистеина	35
1.6.2 Взаимосвязь уровня витамина D с уровнем адипокинов и лептина	36
1.6.3 Влияние приема препаратов витамина D на течение неалкогольной жировой болезни печени.....	38
1.6.4 Взаимосвязь уровня витамина D с показателями клинического анализа крови	40
Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	42
Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	47
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	66
ВЫВОДЫ.....	67
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ	69

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день распространенность недостаточности и дефицита витамина D (ВД) остается высокой во всем мире, даже в тех странах, где уровень ультрафиолетового облучения предполагается достаточным для поддержания адекватного уровня ВД и в промышленно развитых регионах, в которых на протяжении многих лет производится обогащение продуктов питания ВД [1]. По разным оценкам, примерно у 1 миллиарда людей по всему миру можно обнаружить недостаточные и дефицитные уровни ВД, причем снижение уровня ВД является распространенной проблемой для представителей всех этнических и возрастных групп [2]. На рис. 1 представлены данные о распространенности недостаточности и дефицита ВД в различных регионах планеты среди взрослого населения [1].

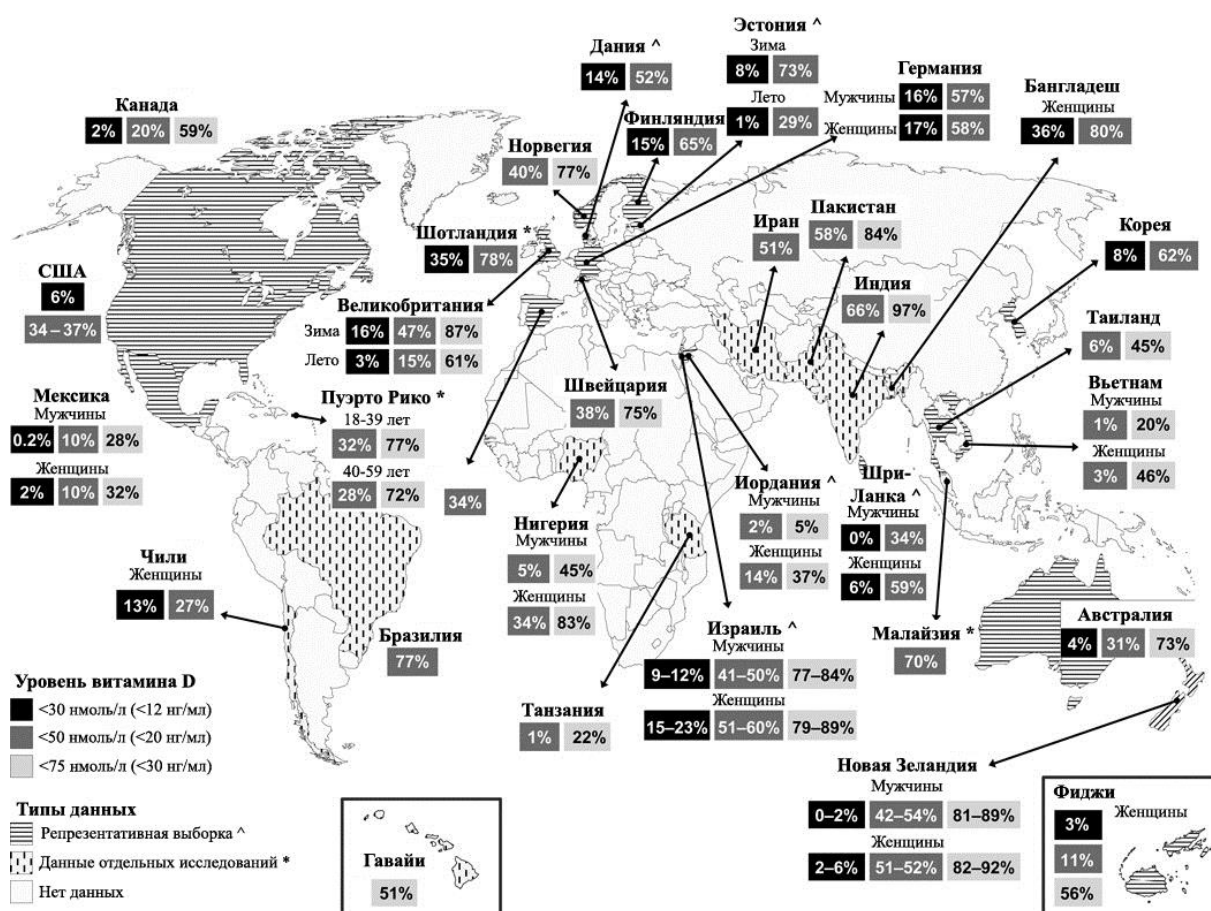


Рисунок 1. Распространенность недостаточности и дефицита ВД среди взрослого населения различных государств.

Распространенность дефицита ВД среди взрослых в России остается очень высокой: в большинстве регионов данный показатель колеблется от 60 до 95%. В таблице 1 представлены данные по различным субъектам Российской Федерации [3].

Таблица 1. Распространенность дефицита ВД в субъектах РФ

Группа обследованных лиц	Регион РФ	Доля лиц, имеющих сниженный уровень ВД (уровень 25(OH)D <30 нг/мл)
Дети и подростки	г. Санкт-Петербург	93% детей 7-14 лет
	Амурская область	72,6% детей 1-6 лет 88,3% подростков 15-17 лет
	г. Архангельск	55% детей до 3 лет 91% детей 6-7 лет 99% подростков 13-15 лет
	Иркутская область	48,8% детей
Взрослые	г. Санкт-Петербург	82% взрослых в возрасте 18-75 лет
	Чувашская республика	94% взрослых в возрасте 18-27 лет
	г. Архангельск	74% взрослых
	Республика Башкортостан	Взрослые старше 50 лет: <ul style="list-style-type: none"> • 82% лиц в период минимальной инсоляции • 34% лиц в период максимальной инсоляции
	Иркутская область	64,5% взрослых
	Амурская область	56,7% беременных женщин

Беременные женщины	г. Санкт-Петербург	76,7-90% беременных женщин в зависимости от времени года и уровня инсоляции
--------------------	--------------------	---

Согласно клиническим рекомендациям Минздрава Российской Федерации 2016 года, дефицит ВД определяется при уровне сывороточной концентрации 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) меньше 20 нг/мл (50 нмоль/л), недостаточность – концентрация 25(OH)D от 20 до 30 нг/мл (от 50 до 75 нмоль/л), адекватными уровнями принято считать 30-100 нг/мл (75-250 нмоль/л). Для перерасчета концентрации 25(OH)D в единицы измерения «нмоль/л», необходимо концентрацию в «нг/мл» умножить на 2,496 [4].

Большой вклад в распространенность дефицита ВД вносит тенденция к увеличению доли лиц с избыточной массой тела и ожирением. На сегодняшний день доказано наличие механизмов, опосредующих влияние избыточной массы тела на развитие дефицита ВД [5]. Обратное влияние (сниженного уровня ВД на повышение массы тела) к настоящему времени не является доказанным и остается предметом дискуссий [5].

Необходимо помнить, что ожирение является ключевым фактором риска для сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), злокачественных новообразований (ЗНО) и сахарного диабета (СД), которые суммарно составляют более 70% причин смертности и инвалидности во всем мире [6]. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), с 1975 года количество людей, страдающих ожирением, утроилось и продолжает расти. В 2016 году более 1,9 миллиарда взрослых в возрасте от 18 лет и старше имели избыточный вес. Из них более 650 миллионов взрослых страдали ожирением. [7].

Абдоминальное ожирение является компонентом метаболического синдрома, который включает нарушения углеводного и липидного обмена и достоверно увеличивает риск ССЗ и СД [10].

Помимо этого, высокая распространенность дефицита ВД наблюдается среди пациентов с хронической болезнью почек (ХБП), так как в проксимальных почечных канальцах проходит заключительный этап образования активной формы ВД при участии 1- α -гидроксилазы [9].

Взаимосвязь между уровнем ВД и ожирением является достаточно хорошо изученной проблемой, но вопрос о его влиянии на другие компоненты метаболического синдрома (МС), такие как показатели липидного профиля, артериальное давление (АД), показатели углеводного обмена, инсулинорезистентность (ИР) и другие гормональные и клинико-лабораторные показатели остается открытым, поскольку в литературе встречаются противоречивые данные.

Таким образом, изучение влияния дефицита ВД на обмен веществ в различных клинических группах является актуальной темой.

Цель исследования: изучить взаимосвязь уровня 25-гидроксивитамина D с гормонально-метаболическим статусом и другими клинико-лабораторными показателями пациентов с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением.

Задачи исследования:

1. Провести сравнительную оценку основных клинико-лабораторных показателей у пациентов с нормальным и сниженным уровнем 25-гидроксивитамина D.
2. Сравнить распространенность дефицита и недостаточности витамина D в подгруппах с нормальной массой тела, избыточной массой тела и ожирением.
3. Оценить среднесезонные уровни 25-гидроксивитамина D у пациентов с ожирением и без него.

4. Определить частоту выявления отдельных компонентов метаболического синдрома пациентов с нормальным и сниженным уровнем 25-гидроксивитамина D.
5. Оценить взаимосвязь между уровнем 25-гидроксивитамина D и показателями артериального давления.
6. Определить клинико-лабораторные показатели, взаимосвязанные с уровнем витамина D в подгруппах пациентов с различными градациями индекса массы тела.

Практическое значение работы:

На основе ретроспективного анализа данных реальной клинической практики в Санкт-Петербурге (результатов планового обследования 194 пациентов без острой патологии) продемонстрированы метаболические нарушения, ассоциированные с дефицитом и недостаточностью ВД, изучены показатели, имеющие наиболее тесную взаимосвязь с уровнем 25-гидроксивитамина D у пациентов с различными градациями индекса массы тела.

Глава 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Метаболизм и функции витамина D

ВД представляет из себя жирорастворимый секостероид – стероидная молекула с разомкнутым кольцом [9]. Синтез активной формы ВД происходит в несколько этапов (рис. 2):

1. Большая часть ВД, около 90%, образуется в результате фотоконверсии 7-дегидрохолестерола в холекальциферол, который также называется витамин D₃. Данный процесс протекает в эпидермисе кожи. Дополнительным источником образования витамина D₃ служит образовавшийся в растениях эргокальциферол, который также превращается в холекальциферол [8].
2. В печени при участии изофермента цитохрома CYP450 2R1 происходит гидроксилирование холекальциферола с образованием 25-гидроксивитамина D, который называют кальцидиол (25-ОН-витамин D; 25(ОН)D) [8].
3. Затем в проксимальных почечных канальцах при участии фермента 1-α-гидроксилазы происходит второй этап гидроксилирования, и из 25-гидроксивитамина D образуется 1,25-дигидроксивитамин D, называемый кальцитриолом (1,25-(ОН)₂ витамин D; 1,25(ОН)₂D). 1,25-(ОН)₂ витамин D является активной формой витамина D и выполняет свои функции, связываясь с рецепторами ВД (VDR) [8].



Рисунок 2. Метаболизм витамина D. Адаптировано из [11].

Основные функции ВД (кальцитриола, так как он является активной формой):

1. Увеличивает абсорбцию кальция и фосфора из тонкой кишки и их реабсорбцию в почечных канальцах [9]
2. Участвует в минерализации эпифизарного хряща и остеоидного матрикса при формировании кости:
 - VDR расположены на остеобластах и зрелых хондроцитах; связывание с VDR стимулирует высвобождение щелочной фосфатазы (ЩФ), которая дефосфорилирует пиррофосфат, ингибирующий минерализацию кости [9]

- Стимулирует остеобласты для синтеза остеокальцина (кальций-связывающий белок), который участвует в отложении кальция в кости [9]
3. Стимулирует созревание различных типов клеток, например, превращение макрофагальных стволовых клеток в остеокласты в костном мозге, формирование адипоцитов (АЦ) из преадипоцитов и др. [9].

Синтез ВД в организме зависит от уровня ионизированного кальция в сыворотке крови. Гипокальциемия вызывает увеличение синтеза паратиреоидного гормона (ПТГ), который в свою очередь усиливает в клетках экспрессию 1- α -гидроксилазы, участвующей в образовании активной формы ВД – кальцитриола. Соответственно, при гиперкальциемии подавляется выработка ПТГ, и, следовательно, снижается синтез 1- α -гидроксилазы и уровень кальцитриола [9].

Наиболее распространенными причинами дефицита ВД являются [9, 12]:

- ХБП, так как в проксимальных почечных канальцах проходит заключительный этап образования активной формы ВД при участии 1- α -гидроксилазы
- Недостаточное воздействие солнечного света на кожу, что снижает фотоконверсию 7-дегидрохолестерола в холекальциферол
- Заболевания печени, так как первый этап гидроксилирования ВД проходит при участии изофермента цитохрома CYP450 2R1
- Индукция ферментов печени и, следовательно, ускорение метаболизма ВД у пациентов, страдающих алкоголизмом и при приеме препаратов (карбамазепин, барбитураты, фенитоин, зверобой продырявленный), вызывающих индукцию ферментов печени, что приводит к увеличению неактивной формы 25-гидроксивитамина D.
- Наличие синдрома мальабсорбции (при целиакии, болезни Крона и др.), снижающего поступление эргокальциферола с пищей

- Повышенные потери ВД с мочой при нефротическом синдроме
- Ожирение (ИМТ более 30 кг/м²)

1.2 Ожирение как фактор риска дефицита витамина D

На сегодняшний день было проведено множество экспериментальных и клинических исследований, направленных на изучение взаимосвязи между объемом жировой ткани и уровнем ВД. Согласно их результатам, среди людей с ожирением имеется высокая распространенность дефицита ВД, и наличие ожирения является фактором риска развития дефицита ВД [2, 13-15, 21, 24, 26, 27]. Сывороточный уровень 25(ОН)D проявляет обратную корреляцию с ИМТ, ОТ, выраженностью абдоминального ожирения (АО) [54, 55]. Увеличение ИМТ на 1 кг/м² связано со снижением уровня сыворотки 25(ОН)D на 1,15% [53]. Существует несколько факторов, способствующих развитию дефицита ВД у пациентов с ожирением:

1. Жировая ткань является основным местом депонирования ВД, что было подтверждено экспериментально [25]. Первые экспериментальные исследования, показавшие взаимосвязь между жировой тканью и ВД, были проведены в 1970-х годах. Мыши с дефицитом ВД перорально получали помеченный радиоактивным изотопом витамин D₃. В течение последующих 24 часов было выявлено преимущественное накопление помеченного витамина D₃ в жировой ткани. После прекращения приема мышами ВД его депонирование в жировой ткани прекращалось, и он начинал очень медленно высвобождаться в плазму крови. Уровень высвобождаемого ВД был пропорционален уровню ВД в жировой ткани. Это указывает на то, что адипоциты накапливают ВД и при развитии дефицита высвобождают его в плазму крови, но низкая скорость высвобождения не позволяет обеспечить адекватный уровень ВД в крови [16]. Также существует явление секвестрации (депонирование) ВД. Это означает, что перорально принятый и внутрикожно синтезированный под действием ультрафиолетового излучения ВД прочно связывается с жировой тканью и, таким образом, не высвобождается надлежащим образом в кровь, чтобы поддерживать необходимую концентрацию ВД в крови. Это дополнительно подтверждается

исследованием, что люди с ожирением имели более слабый ответ на стандартную дозу УФ-излучения, чем люди с нормальным весом [14].

2. Различия в способности производить активную форму ВД между людьми с ожирением и нормальной массой тела. В образцах подкожной жировой клетчатки уровень экспрессии активирующих ВД ферментов (25-гидроксилазы CYP2J2 и 1- α -гидроксилазы CYP27B1) был ниже у женщин с ожирением по сравнению с женщинами с нормальной массой тела [17].

3. Различия в образе жизни между людьми с ожирением и нормальной массой тела: пациенты с ожирением проявляют меньше физической активности и закрывают большую площадь поверхности кожи, чем пациенты с нормальной массой тела [18].

Существуют и другие возможные механизмы взаимосвязи между ВД и жировой тканью, клиническое значение которых к настоящему моменту остается не вполне ясным.

Как было указано выше, для образования активной формы ВД необходимо два этапа гидроксилирования. В печени человека 25-гидроксилазной активностью обладают 4 фермента семейства цитохромов P450 (CYP2R1, CYP3A4, CYP27A1 и CYP2J2), и наиболее специфичным среди них является CYP2R1. Три из этих ферментов экспрессируются не только в печени, но и в подкожной и висцеральной жировой ткани (ВЖТ) [17].

Экспрессия 1- α -гидроксилазы была также обнаружена вне проксимальных почечных канальцев в различных тканях, включая подкожную жировую ткань (ПЖТ) и ВЖТ. В частности, это было продемонстрировано на культуре предшественников адипоцитов 3T3-L1, которые способны конвертировать неактивный 25(OH)D в активную форму 1,25(OH)₂D [19,20].

Активная форма ВД ингибирует дифференцировку предшественников адипоцитов в зрелые адипоциты. В эксперименте было показано, что ВД подавляет адипогенез [16]. VDR был выявлен в человеческой висцеральной

(абдоминальной) жировой ткани и в жировой ткани молочной железы, т.е. в адипоцитах вне зависимости от их локализации [22].

Активная форма ВД может влиять на высвобождение свободных жирных кислот (ЖК) из жировой ткани. Было показано, что диета с высоким содержанием кальция ассоциирована с торможением синтеза ЖК в адипоцитах и усилением липолиза [23]. Одним из возможных механизмов, объясняющих связь между потреблением кальция и снижением массы тела, является усиление окисления жиров и термогенеза за счет усиления экспрессии разобщающих белков. Действительно, в экспериментах *in vitro* на клетках мышей было показано, что высокие дозы витамина D₃ приводят к увеличению расхода энергии из-за ингибирования окислительного фосфорилирования в жировой ткани [16, 23].

В некоторых исследованиях было показано, что полиморфизм VDR связан с предрасположенностью к ожирению и раннему началу СД 2 типа [28, 29], однако другое исследование указывает на отсутствие такой взаимосвязи [30].

1.3. Риск возникновения и течение сахарного диабета при дефиците витамина D

Исходя из того, что рецепторы ВД были обнаружены во многих клетках и органах, участвующих в метаболизме глюкозы, таких как β -клетки поджелудочной железы, жировая ткань и печень, предполагалось, что ВД может усилить транскрипцию гена инсулина и увеличить его синтез, стимулировать экспрессию рецепторов инсулина и активацию транспортеров глюкозы; помимо этого, рассматривался возможный механизм увеличения секреции инсулина путем изменения концентрации кальция в β -клетках поджелудочной железы. На основании данных гипотез предполагалось, что ВД имеет влияние на инсулинорезистентность и течение СД [31].

Результаты исследований, изучающих взаимосвязь уровня ВД с инсулинорезистентностью, противоречивы. Следует отметить, что методы и дизайн исследований, показывающих уменьшение инсулинорезистентности на фоне коррекции уровня витамина D, в большинстве случаев уязвимы для критики [31]. Например, некоторые работы, изучавшие влияние приема ВД на инсулинорезистентность, не были рандомизированными контролируемыми исследованиями [32-34]; два исследования не включали оценку НОМА-IR или данных перорального глюкозотолерантного теста (ПГТТ) [31], в одной из работ отсутствовала контрольная группа, не получавшая ВД [35].

В Клинических рекомендациях Минздрава РФ по диагностике и лечению СД 2015 г. использование каких-либо витаминов для снижения риска или улучшения течения СД не рекомендуется [36]. Также и Американская диабетическая ассоциация (ADA, American Diabetes Association) не рекомендует рутинный прием ВД у пациентов с СД так как считает доказательную базу недостаточной, основываясь на результатах многоцентрового рандомизированного контролируемого клинического исследования, согласно которому, среди людей с высоким риском развития

СД 2 типа, добавление витамина D3 в дозе 4000 МЕ в день не приводило к значимому снижению риску развития СД по сравнению с плацебо [37].

N. Poolsup, N. Suksomboon и N. Plordplong провели систематический обзор и мета-анализ результатов исследований, оценивавших влияние приема ВД на инсулинорезистентность и гликемический контроль у пациентов с предиабетом [31]. Было проанализировано 10 рандомизированных контролируемых исследований с длительностью наблюдения пациентов от 2 месяцев до 7 лет. Авторами были получены следующие результаты:

1. Не было обнаружено значимой разницы в изменениях HOMA-IR в группах, принимающих ВД, и контрольных группах, вне зависимости от продолжительности приема ВД и добавления к терапии препаратов кальция.
2. Прием ВД не оказывал значимого влияния на результаты ПТТГ вне зависимости от длительности приема
3. На фоне применения ВД снижался уровень глюкозы в плазме крови натощак
4. Наблюдалось минимальное, но статистически значимое снижение уровня гликированного гемоглобина (HbA1c)

В данном мета-анализе исследуемые имели высокие значения ИМТ: в семи проанализированных исследованиях среднее значение ИМТ составляло около 30 кг/м² [31]. Как известно, у пациентов с ожирением снижена биодоступность ВД, и поэтому уровни ВД в сыворотке крови увеличиваются в меньшей степени у пациентов с высоким ИМТ, чем у пациентов с низким ИМТ в ответ на терапию ВД, что может оказывать влияние на результаты интервенционных исследований [39, 40].

Вышеописанные данные согласуются с результатами другого мета-анализа, проведенного J.C. Seida et al. [38].

Данные двух приведенных мета-анализов [31, 38] дополнительно подтверждаются проведенным рандомизированным плацебо-контролируемым исследованием, в котором пациенты с избыточной массой тела и ожирением, имеющие дефицит ВД, получали препарат ВД. Результаты позволили сделать вывод, что прием ВД не оказывает эффекта на инсулинорезистентность и не уменьшает риск развития СД [41].

Согласно молекулярно-генетическим исследованиям, полиморфизм VDR определяет эффект ВД на инсулинорезистентность. В частности, Reema Jaina et al. установили, что генотипы BsmI bb, ApaI aa, TaqI TT и гаплотип baT ассоциированы с высокими показателями инсулинорезистентности, а гаплотип BAt – с низкими [42]. Помимо этого, было установлено, что полиморфизм VDR влияет также на выраженность ответа на прием ВД [42-44]. При этом повышение чувствительности к инсулину среди лиц с генотипом FokI Ff было значительно более выражено по сравнению с лицами с генотипом FokI FF. [42-44].

1.4. Взаимосвязь уровня витамина D с компонентами метаболического синдрома

Метаболический синдром представляет собой группу факторов риска, которые включают абдоминальное ожирение, атерогенную дислипидемию, артериальную гипертензию и резистентность к инсулину. МС увеличивает риск ССЗ и СД 2 типа [55].

Метаболический синдром включает минимум 3 критерия из 5 [55, 66]:

- Абдоминальное ожирение (обязательный признак)
- Повышение ТГ $\geq 1,7$ ммоль/л (≥ 150 мг/дл);
- Снижение ЛПВП менее 1,03 ммоль/л у мужчин и 1,29 ммоль/л у женщин;
- Повышение АД более 130/85 мм. рт. ст.;
- Повышение уровня глюкозы плазмы натощак более 5,6 ммоль/л (≥ 110 мг/дл), либо диагностированный СД.

Несколько эпидемиологических исследований установили тесную связь между дефицитом ВД и факторами риска МС [55]. Клинические и интервенционные исследования также показали, что МС и смертность при МС связаны с дефицитом ВД [55]. Однако имеющиеся данные эпидемиологических и интервенционных исследований не позволяют сделать окончательные выводы о влиянии ВД и дополнительного приема витамина D3 на факторы риска метаболического синдрома [55].

Необходимо отдельно рассмотреть влияние дефицита витамина D на компоненты метаболического синдрома. Взаимосвязи уровня ВД с ожирением и инсулинорезистентностью описаны в соответствующих разделах (см. выше).

1.4.1. Течение артериальной гипертензии при различном статусе витамина D

Уровень 25(OH)D в сыворотке крови имеет обратную зависимость с показателями систолического и диастолического артериального давления, и данная зависимость сильнее выражена у людей старше 50 лет [55]. Крупный метаанализ, выполненный Kunutsor et al., выявил выраженную обратную корреляцию между уровнем ВД и риском возникновения гипертензии [56]. Помимо этого, сывороточная концентрация ВД имеет связь с жесткостью артериальной стенки и эндотелиальной дисфункцией [57].

Возможные механизмы связи ВД и АД демонстрируют обратную связь ВД в сыворотке с активностью ренин-ангиотензин-альдостероновой системы (РААС) [55]. Повышенные уровни ПТГ, которые часто являются следствием дефицита ВД, связаны с гипертрофией миокарда и высоким уровнем АД [55].

Однако не все исследования подтверждают наличие данной взаимосвязи. Работа Snijder et al., проведенная на 1205 мужчинах и женщинах старше 65 лет, показала, что после исключения влияния возраста, пола, региона, сезона и образа жизни не было обнаружено существенной связи между уровнями 25(OH)D в сыворотке и диастолическим ($p = 0,98$) или систолическим ($p = 0,11$) АД, в то время как более высокие уровни ПТГ были связаны с более высокой распространенностью гипертензии [58].

Кроме того, в интервенционном исследовании было показано, что прием витамина D приводил к снижению систолического АД на 0,2 мм рт. ст. при повышении сывороточной концентрации ВД на каждый 1 нг/мл [59].

1.4.2. Взаимосвязь уровня витамина D с дислипидемией

Обсервационные исследования указывают на обратную связь уровня ВД с уровнем триглицеридов (ТГ), аполипопротеина Е, холестерина, отношения общего холестерина к липопротеидам высокой плотности (ЛПВП) и прямую связь с уровнем ЛПВП, что указывает на повышение атерогенности при снижении уровня ВД [55, 60].

Эти данные подтверждаются интервенционными исследованиями. Прием только кальция отдельно или в сочетании с витамином D₃, но не отдельный прием витамина D₃, ассоциирован со снижением атерогенных липопротеинов, коэффициента атерогенности (КА) и триглицеридов в сыворотке [55]. Однако в некоторых исследованиях положительного влияния приема витамина D на показатели липидного обмена выявлено не было [61].

1.4.3. Прогностическая ценность уровня витамина D при сердечно-сосудистых заболеваниях

Проведено множество наблюдательных исследований, указывающих на возрастание частоты сердечно-сосудистых событий и смерти при снижении уровня ВД [55].

Риск летального исхода в результате внезапной сердечной смерти или сердечной недостаточности (СН) у пациентов с дефицитом ВД ($25(\text{ОН})\text{D} < 10$ нг/мл) был в 3-5 раз выше по сравнению с пациентами, имеющими нормальные уровни ВД ($25(\text{ОН})\text{D} > 30$ нг/мл). Кроме того, дефицит ВД приводил к 50-процентному увеличению риска инсульта со смертельным исходом [62]. Аналогичные результаты были зарегистрированы у пациентов, находящихся на гемодиализе [63]. Риск цереброваскулярных заболеваний и инсульта был значительно ниже у субъектов с высоким уровнем $25(\text{ОН})\text{D}$ по сравнению с лицами с недостаточным уровнем ВД [55].

В данном случае необходимо принимать во внимание, что большую группу больных со сниженным уровнем ВД составляют пациенты с метаболическим синдромом и почечной недостаточностью – состояниями, которые повышают риск ССЗ и ухудшают их течение. При этом избыточная масса тела и ожирение, которые наблюдаются у пациентов с метаболическим синдромом, также являются факторами риска развития дефицита ВД.

Первые свидетельства проявления дефицита ВД при сердечно-сосудистых заболеваниях у человека были получены у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности. Поврежденная почка не может преобразовать $25(\text{ОН})\text{D}$ в $1,25(\text{ОН})_2\text{D}$, что вызывает дефицит ВД и вторичный гиперпаратиреоз, приводящий к повышению артериального давления, сократимости миокарда, его гипертрофии и СН [64].

VDR и 1α -гидроксилаза обнаруживаются в эндотелиальных клетках сосудов и в миокарде. В экспериментальном исследовании было показано, что у мышей,

у которых заблокировали VDR и 1α -гидроксилазу, развивается СН, несмотря на нормальные уровни кальция [65]. Повышенная экспрессия VDR при гипертрофии миокарда подтверждает важную роль ВД для здоровья миокарда [55].

1.5. Изменения гормонального профиля на фоне дефицита витамина D

1.5.1 Взаимосвязь уровня витамина D с половыми гормонами

При проведении молекулярных исследований было обнаружено, что VDR и ферменты, участвующие в метаболизме ВД, имеются во многих клетках и тканях мужской и женской половых систем, что указывает на потенциальную роль ВД в регуляции продукции половых гормонов, спермато- и овогенезе (см. таблицу 2) [45].

Таблица 2. Экспрессия VDR и ферментов, участвующих в метаболизме ВД в клетках и тканях мужской и женской половой систем [46-50].

Женская половая система	<ul style="list-style-type: none">• в различных клетках яичников• в гранулезных клеточных культурах фолликулов• в эндометриальных клетках• в гипофизе• человеческая плацента экспрессирует CYP27B1 (кодирующий 1α-гидроксилазу) и VDR <p>* Vigano et al. продемонстрировали, что воздействие витамина D на эндометриальные клетки активирует в них внепочечный синтез активной формы ВД</p>
Мужская половая система	<ul style="list-style-type: none">• в гладкомышечных клетках, железистом эпителии и других клетках придатка яичка• в сперматогониях• в клетках Сертоли

	<ul style="list-style-type: none"> • в гомогенатах тканей яичка • в сперматозоидах человека (на мембранах ядра и средней части наружной цитоплазматической мембраны) • в сперматидах • в семенных пузырьках • в клетках простаты
--	---

Согласно результатам исследования, изучающего влияние ВД на стероидогенез, в тканях яичника человека ВД стимулирует выработку прогестерона на 13%, эстрадиола на 9% и эстрогена на 21% [45].

На клеточной линии хориокарциномы было продемонстрировано, что ароматазная активность и экспрессия P450 CYP19A1, катализирующего биосинтез эстрогенов, стимулируются кальцитриолом, который также регулирует экспрессию и секрецию хорионического гонадотропина у человека в синцитиотрофобластах человека и увеличивает выработку плацентарных половых стероидов [45]. Помимо этого, молекулярные исследования показали, что кальцитриол увеличивает транспорт кальция в плаценте, стимулирует экспрессию лактогена плаценты и регулирует экспрессию NOXA10 в клетках стромы эндометрия человека [45]. Экспрессия NOXA10 важна для функционирования эндометрия, поскольку она опосредует восприимчивость матки к имплантации [45].

В ходе молекулярно-генетических исследований было определено, что прием ВД усиливает экспрессию как минимум 19 генов из 2483, специфичных для клеток ткани яичка [45].

Тестостерон подавляет сигнальный путь VDR в клетках яичка [45]. В культивируемых остеобластах человека андрогены повышают уровень 1 α -гидроксилазы, ключевого фермента метаболизма ВД, который превращает 25(OH)D в биологически более активную форму – 1,25(OH)D [45].

В исследовании, изучавшем свойства человеческих сперматозоидов, было показано, что 1,25(OH) $_2$ D оказывает влияние на отток холестерина из цитоплазматической мембраны, фосфорилирование белков и увеличение выживаемости сперматозоидов [45]. Таким образом, ВД может играть важную роль в экстракстикулярном созревании сперматозоидов, модулируя их выживание [45]. На рисунке 3 представлена обобщающая схема о проведенных исследованиях в области взаимосвязи между уровнем ВД, гормональными и репродуктивными показателями у здоровых женщин, у пациенток с синдромом поликистозных яичников, эндометриозом, у пациенток, проходящих процедуру ЭКО. На рисунке 4 отражены результаты исследований, изучающих взаимосвязь уровня ВД с гормональными и репродуктивными показателями среди мужчин.

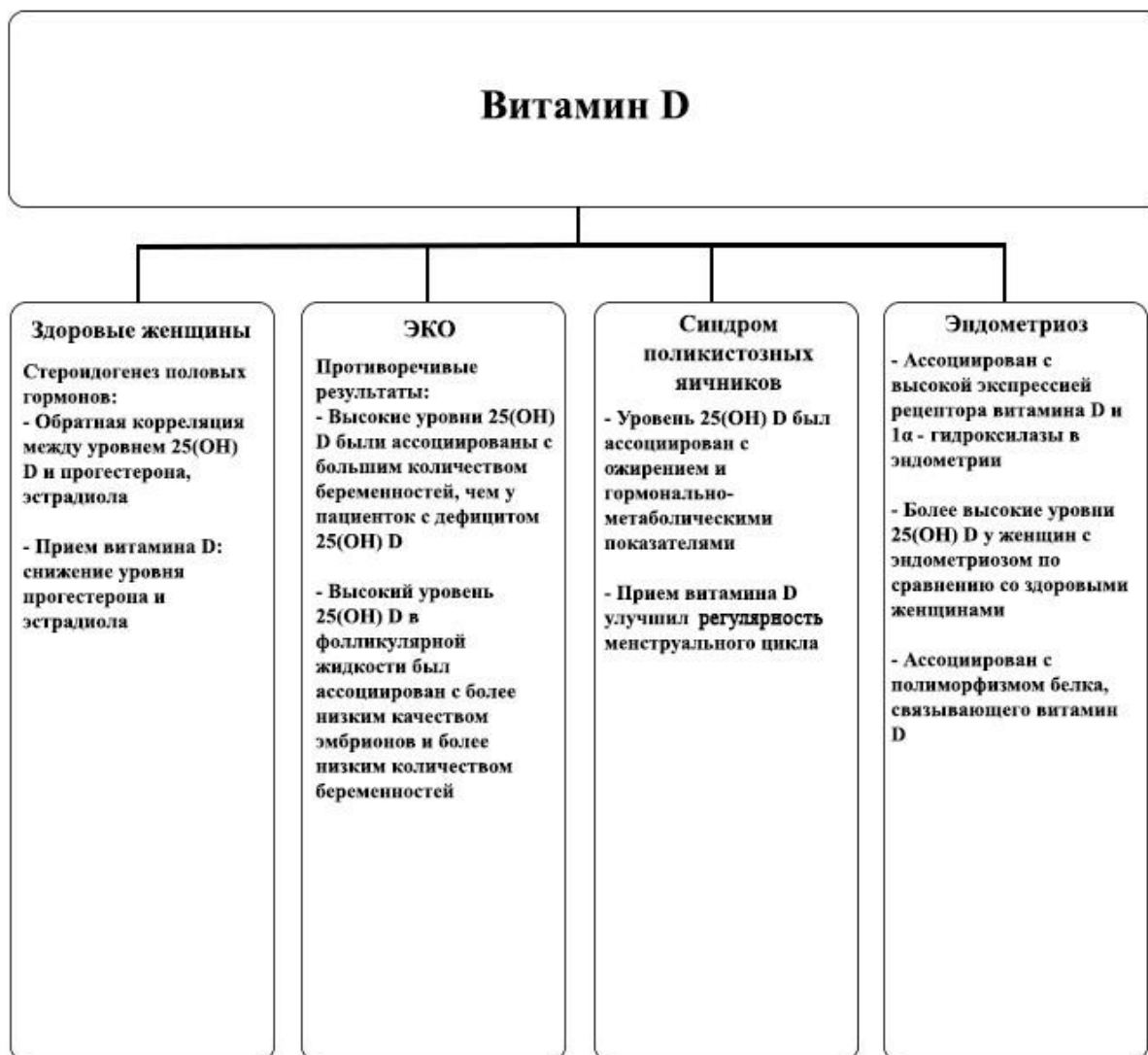


Рисунок 3. Особенности взаимосвязи между уровнем ВД и показателями женской репродуктивной функции [45].

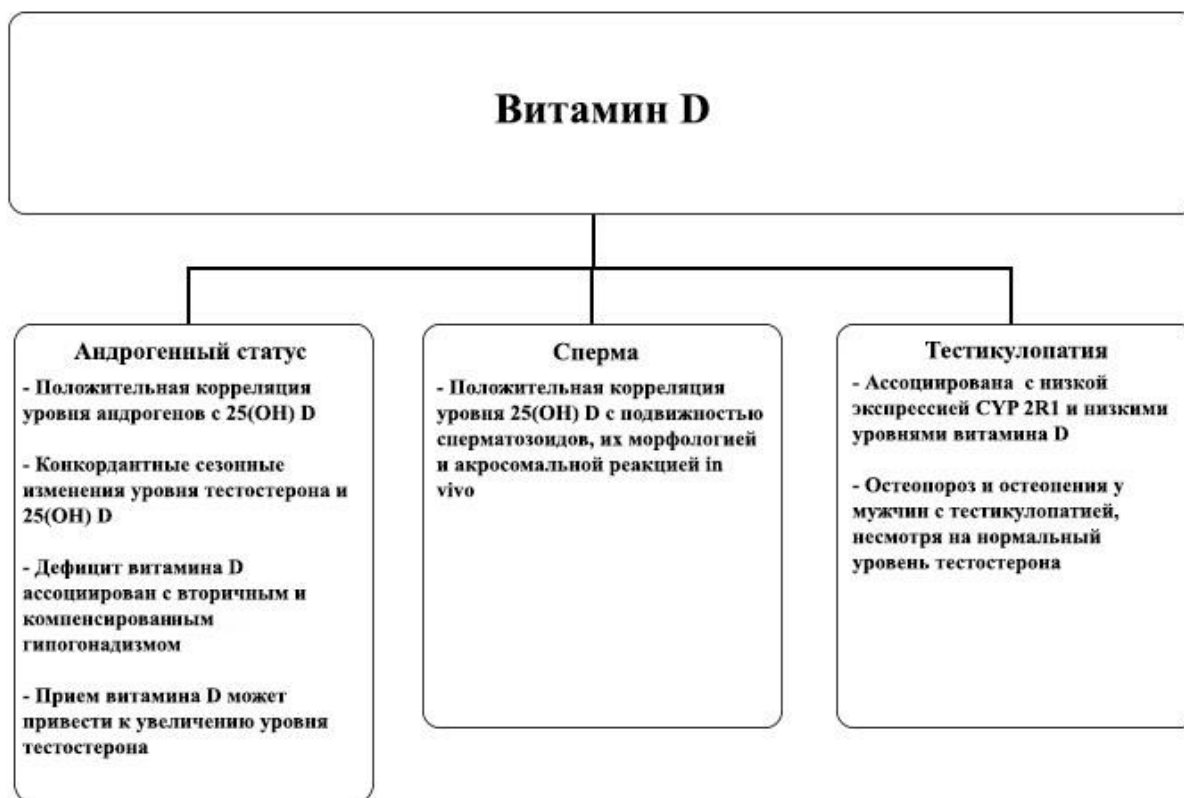


Рисунок 4. Особенности взаимосвязи между уровнем витамина D и показателями мужской репродуктивной функции [45].

Представленные данные в большинстве основаны на экспериментальных исследованиях с животными и обсервационных исследованиях на людях, поэтому должны быть дополнены интервенционными исследованиями [45].

В работе, проведенной Annemieke C. Heijboer et al., были проанализированы результаты 3 независимых плацебо-контролируемых исследования, в ходе которых исследуемые получали 600-2000 МЕ ВД ежедневно. В результате не были получены статистически значимые изменения в сывороточной концентрации тестостерона среди мужчин [51].

Однако в работе Pilz et al. наблюдали значительное увеличение концентрации тестостерона после 1 года приема ВД (3*332 МЕ в день) [51]. Возможным объяснением этого расхождения может быть разница в исходных концентрациях 25(OH)D: в исследовании Pilz et al. все участники имели

дефицит ВД (определяемый как $25(\text{OH})\text{D} < 20$ нг/мл) в начале исследования [51].

Di Zhao et al., используя данные исследования The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA), провели анализ для выявления взаимосвязи между уровнем ВД и половыми гормонами среди мужчин и женщин [52]. Были получены следующие результаты:

- Низкие уровни ВД были связаны с более низким уровнем глобулина, связывающего половые гормоны, и более высоким уровнем свободного тестостерона как у мужчин, так и у женщин
- Низкие уровни ВД связаны с более низким уровнем эстрадиола и более высоким уровнем дегидроэпиандростерона у женщин

Особо важно отметить, что эти связи между ВД и половыми гормонами не зависели от ожирения и образа жизни [52].

У мужчин снижение уровня ВД на 10 нг/мл было связано со средней разницей -0,70 нмоль/л для глобулина, связывающего половые гормоны; 0,0002 нмоль/л для эстрадиола и 0,02% для свободного тестостерона [52].

У женщин снижение ВД на 10 нг/мл было связано со средней разницей -0,01 нмоль/л для эстрадиола, -8,29 нмоль/л для глобулина, связывающего половые гормоны, 0,06% для свободного тестостерона и 0,40 нмоль/л для дегидроэпиандростерона [52].

Более низкие концентрации $25(\text{OH})\text{D}$ были ассоциированы с более низким уровнем глобулина, связывающего половые гормоны, и более высоким свободным тестостероном у мужчин и женщин, а также с более низким эстрадиолом и более высоким дегидроэпиандростероном у женщин независимо от ожирения и образа жизни [52].

1.5.2 Влияние витамина D на тиреоидный статус и течение аутоиммунного тиреоидита

Большинство проведенных клинических и экспериментальных исследований показали, что уровень ВД способен оказывать влияние на развитие аутоиммунного тиреоидита [67].

Витамин D играет важную роль в регуляции работы иммунной системы, усиливая врожденный иммунный ответ и оказывая ингибирующее действие на адаптивную иммунную систему [67, 68]. Большинство иммунных клеток, включая Т-клетки, В-клетки и антиген-презентирующие клетки, такие как дендритные клетки и макрофаги, экспрессируют VDR и 1 α -гидроксилазу [67].

1,25(OH) $_2$ D ингибирует пролиферацию и дифференцировку В-клеток в плазматические клетки, секрецию иммуноглобулинов, особенно IgG и IgM, генерацию В-клеток памяти, а также индуцирует апоптоз В-клеток [67]. Способность 1,25(OH) $_2$ D подавлять адаптивную иммунную систему способствует иммунной толерантности и, вероятно, на этом основывается влияние на течение ряда аутоиммунных заболеваний, в частности, затрагивающих щитовидную железу [67].

В эксперименте на мышах линии CBA было показано, что введение 1,25(OH) $_2$ D в сочетании с циклоспорином эффективно предотвращает индукцию искусственно вызванного аутоиммунного тиреоидита [67]. В другом исследовании, использующем модель искусственно вызванного аутоиммунного тиреоидита на крысах Wistar, 1,25(OH) $_2$ D достоверно предотвращал и улучшал патологические изменения щитовидной железы и корректировал выработку аутоантител в щитовидной железе и дисбаланс цитокинов [67].

В клинических исследованиях на людях были получены следующие результаты [67]:

- Дефицит витамина D коррелирует с наличием антител против щитовидной железы
- Уровни 25(ОН)D в сыворотке крови у пациентов с болезнью Хасимото были значительно ниже, чем у группы контроля без тиреоидита Хасимото, выраженность дефицита витамина D коррелировала с продолжительностью болезни Хасимото, объемом щитовидной железы и уровнем антител
- Распространенность дефицита витамина D была значительно выше у пациентов с аутоиммунным тиреоидитом по сравнению со здоровыми людьми, также распространенность недостаточности витамина D у пациентов с болезнью Хасимото была значительно выше, чем у группы контроля
- Пациенты с повышенным уровнем антител против щитовидной железы имели более низкие уровни 25(ОН)D₃ в сыворотке, чем пациенты с нормальным уровнем антител
- После поправки на возраст, пол и ИМТ была обнаружена отрицательная корреляция между 25(ОН)D₃ и уровнями анти-ТПО в группе лиц с АИТ
- Уровни 25(ОН)D в сыворотке достоверно отрицательно коррелировали с уровнями ТТГ в сыворотке после поправки на возраст, пол, ИМТ и фактор сезонности [29]

1.6 Взаимосвязь уровня витамина D с другими клинико-лабораторными показателями

1.6.1 Взаимосвязь уровня витамина D с уровнем гомоцистеина

Было выявлено, что у пациентов с недостаточностью и дефицитом витамина D наблюдается достоверное увеличение сывороточного уровня гомоцистеина [69]. Данные наблюдения подтверждаются молекулярно-генетическими исследованиями, в ходе которых было обнаружено, что витамин D регулирует экспрессию генов, участвующих в метаболизме гомоцистеина, в частности через фермент цистатионин-β-синтазу. Возможная роль данных взаимодействий в кардиопротективных эффектах витамина D остаётся неизвестной [69].

Однако, согласно проведенному в 2018 году рандомизированному плацебо-контролируемому исследованию, у женщин с избыточной массой тела и сохранной репродуктивной функцией прием витамина D3 в дозе 50 000 МЕ в неделю в течение не менее двух месяцев ассоциирован со снижением уровня гомоцистеина, что, в свою очередь, может оказывать благоприятные эффекты на состояние сердечно-сосудистой системы в этой клинической группе [70].

1.6.2 Взаимосвязь уровня витамина D с уровнем адипокинов и лептина

Адиipoциты являются гормонально активными клетками жировой ткани, потому что они продуцируют биологически активные низкомолекулярные белки – адипокины. Их действие отражается в регуляции инсулинорезистентности, оксидативного стресса и энергетического обмена. Наиболее высоким уровнем метаболической активности обладает висцеральный жир. По данным Hsich C.J. et al., количество висцеральной жировой ткани является важным фактором развития инсулинорезистентности [71]. Есть два вида адипокинов, функции которых изучены достаточно подробно, чтобы подтвердить их гормональную активность, – высокомолекулярный адипонектин и лептин.

Лептин регулирует чувство насыщения, контролирует аппетит и потребление энергии. Его действие на гипоталамус оказывает анорексигенный эффект. Поэтому во время потребления пищи уровень лептина временно повышается, увеличивая чувство насыщения, а натощак уровень гормона снижается, вызывая чувство голода. Пациенты с избыточной массой тела и ожирением имеют повышенный уровень лептина в крови, при этом подавления аппетита не наблюдается, то есть наблюдается резистентность к лептину. Лептинорезистентность считается одной из составляющих патогенеза ожирения. Уровень лептина экспоненциально повышается с уровнем ИМТ и считается независимым фактором риска развития ожирения [72].

Другим достаточно хорошо изученным адипокином является высокомолекулярный адипонектин. Снижение уровня высокомолекулярного олигомера адипонектина является предиктором прогрессирования МС. Изменение образа жизни, снижение индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии (ОТ) ведет к увеличению уровня высокомолекулярного адипонектина [72].

После проведения метаанализа 7 поперечных и 6 клинических исследований была выявлена значимая выраженная обратная корреляция между уровнями

лептина и 25-гидроксивитамина D в сыворотке крови. Метаанализ 6 клинических исследований также позволил определить, что при среднем уровне ВД 24 нг/дл, прием витамина D3 значительно увеличил уровень лептина в сыворотке крови в среднем примерно на 5 нг/мл. Увеличение уровня лептина было неоднородным и зависело от группы пациентов, дозы витамина D, продолжительности лечения и исходного уровня ВД. Например, исследования, в которых пациенты получали витамин D в дозах менее 400 МЕ/день влияния на уровень адипокинов выявлено не было. Другие исследования показали, что витамин D в дозах более 5000 МЕ/день может значительно снизить уровень лептина в сыворотке [73].

Возраст может быть важным регулятором лептина. В некоторых обсервационных исследованиях была выявлена обратная связь между лептином и возрастом, уровень лептина был снижен на 53% у лиц старше 60 лет. В данном мета-анализе у молодых людей наблюдалось более выраженное снижение уровня лептина на фоне приема витамина D3 [73].

1.6.3 Влияние приема препаратов витамина D на течение неалкогольной жировой болезни печени

Неалкогольная жировая болезнь печени (НАЖБП) включает три клиникo-морфологические формы: стеатоз печени, неалкогольный стеатогепатит и цирроз печени. Стеатоз печени представляет собой избыточное накопление триглицеридов в клетках печени (гистологически в более 5% гепатоцитов) при отсутствии употребления значительного количества алкоголя, наследственных заболеваний или приема гепатотоксичных лекарств. При неалкогольном стеатогепатите (НАСГ), в отличие от стеатоза печени, дополнительно выявляется повреждение гепатоцитов и воспаление [74]. Примерно у 15% пациентов НАСГ прогрессирует в цирроз печени [75]. Распространенность неалкогольного стеатоза и стеатогепатита за прошедшие 20 лет удвоилась [76].

НАЖБП ассоциирована с наличием ожирения, сахарного диабета 2 типа и гиперлипидемии. Пациенты с наличием только ожирения в отсутствие других компонентов метаболического синдрома также имеют повышенный риск развития НАЖБП [77].

В экспериментальных работах было показано, что витамин D ингибирует печеночную экспрессию профибротических медиаторов, таких как тромбоцитарный фактор роста (PDGF) и трансформирующий фактор роста β (TGF- β), и подавляет экспрессию коллагена, α -гладкомышечного актина и тканевых ингибиторов металлопротеиназы-1; однако при развитии цирроза печени противofибротическое действие ВД не выражено [78-81].

Кроме того, данные метаанализа [82] указывают на наличие корреляции между низким уровнем циркулирующего витамина D и НАЖБП. Также следует отметить, что низкая концентрация витамина D в сыворотке крови коррелирует с наличием и тяжестью стеатоза печени и воспалительных повреждений при НАСГ как у детей [83], так и у взрослых [84, 85]. Однако

данная связь, вероятно, обусловлена наличием у пациентов с НАЖБП ожирения и других компонентов метаболического синдрома.

Первое пилотное исследование эффективности ВД пациентов с НАСГ было проведено Kitson M.T. et al. [86]. Пациентам проводили биопсию печени до и после приема холекальциферола в дозе 25000 МЕ в неделю в течение 6 месяцев. В исследовании было продемонстрировано, что витамин D не оказывал влияния на гистологические признаки воспаления, фиброза и накопление триглицеридов внутри гепатоцитов.

Другое исследование, являющееся рандомизированным контролируемым исследованием, оценило безопасность и эффективность перорального приема витамина D у детей с НАЖБП. Было продемонстрировано, что комбинация холекальциферола в суточной дозе 800 МЕ и докозагексаеновой кислоты в дозе 500 мг улучшает показатели течения НАЖБП. Однако, тенденция к улучшению показателей фиброза и показателей, связанных с инсулинорезистентностью и дислипидемией, была оценена как незначительная [87]. В других клинических исследованиях, в которых тестировалось влияние только докозагексаеновой кислоты на течение НАЖБП, были показаны аналогичные результаты [88, 89]. Это позволяет предполагать, что наблюдавшиеся в первом исследовании положительные эффекты, скорее всего, связаны с действием докозагексаеновой кислоты, а не витамина D.

Даже прием высоких доз витамина D (24-недельное пероральное применение холекальциферола в суточной дозе 2000 МЕ), не привело к снижению содержания жира в печени (по данным МРТ), у пациентов с СД2 и НАЖБП. Более того, у этих пациентов также не было выявлено благоприятного влияния терапии на ИМТ, гликемический контроль, резистентность к инсулину, артериальное давление или эндотелиальную дисфункцию [90].

1.6.4 Взаимосвязь уровня витамина D с показателями клинического анализа крови

Влияние витамина D на показатели клинического анализа крови остается открытым вопросом. Существует ограниченное количество исследований, изучавших данную взаимосвязь.

Aihara et al. в экспериментальной работе на мышах показали влияние ВД на антитромбогенную активность. У мышей, с заблокированными рецепторами ВД на тромбоцитах, после введения липополисахарида развивался мультиорганный тромбоз, несмотря на уровень кальция в крови вне зависимости от уровня кальция. В результате проведенных экспериментов было выяснено, что витамин D усиливает экспрессию антитромботических факторов и тромбомодулина в моноцитарных клетках, в то же время снижая экспрессию тромбогенных факторов. У мышей с заблокированными рецепторами ВД наблюдалось обратное: увеличивалась экспрессия тромбогенных факторов и снижалась – антитромботических факторов [93].

Yon Chil Park et al., провели исследование влияния уровня витамина D на тромбоцитарные показатели; данная работа включала 3190 пациентов, критериями исключения являлись наличие ишемической болезни сердца, инфаркта миокарда, инсульта, хронической болезни печени, воспалительных и инфекционных заболеваний и анемии. В результате, после исключения влияния таких параметров, как ИМТ, уровень гемоглобина, уровень общего холестерина, наличие артериальной гипертензии и сахарного диабета, было выявлено, что средний объем тромбоцитов (MPV) и количество тромбоцитов (PC) имеют обратную корреляцию с уровнем ВД [92]. Полученные данные могут быть объяснены взаимосвязью тромбоцитарных показателей с окислительным стрессом, который вызывает тромбоцитоз. Повышенные уровни антиоксидантов связаны с ингибированием высвобождения эндотелиального фактора роста сосудов, снижением активности воспаления и снижением количества тромбоцитов. ВД является одним из антиоксидантов и,

возможно, по этой причине дефицит ВД приводит к повышению количества тромбоцитов [94-96].

Другое исследование, проведенное Edip Erkus et al., подтверждает результаты, полученные в исследовании Yon Chil Park et al. Помимо этого, они выявили обратную связь уровня ВД с соотношением нейтрофилы/лимфоциты (NLR) [91].

Глава 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Работа выполнена на основе ретроспективного анализа данных 194 пациентов, проходивших плановое профилактическое обследование. Возраст пациентов варьировал от 18 до 74 лет. Средний возраст составил $45,5 \pm 10,2$ лет.

Пациенты были разделены на две группы. В основную группу вошли 123 (63,4%) пациента с дефицитом и недостаточностью витамина D. Контрольную группу составил 71 (36,6%) пациент с нормальным уровнем витамина D.

Для проведения полноценного анализа дополнительно были созданы подгруппы пациентов: по градациям ИМТ, по наличию и отсутствию метаболического синдрома, ожирения.

Критерием для включения в основную группу являлось:

снижение сывороточного уровня 25-гидроксивитамина D менее 30 нг/мл, соответствующее дефициту или недостаточности витамина D согласно Клиническим рекомендациям Минздрава РФ 2016 года.

Критериями исключения являлись:

- прием препаратов витамина D,
- онкологические заболевания,
- анемия,
- острые инфекционные заболевания,
- острый инфаркт миокарда (ОИМ) и острая недостаточность мозгового кровообращения (ОНМК) в анамнезе,
- тяжелые нарушения функции почек (ХБП 4-5 ст.),
- беременность,
- цирроз печени.

Объем проведенного обследования включал: сбор анамнеза, физикальное обследование, клинический анализ крови, биохимический анализ крови, расчёт СКФ по формуле CKD-EPI, оценку гормонального статуса, расчёт индекса инсулинорезистентности HOMA-IR.

Методы исследования

Оценка данных анамнеза и физикального обследования

При изучении данных анамнеза уделяли внимание образу жизни (особенности питания) и наличию сопутствующих хронических заболеваний. Оценивались антропометрические данные: рост, масса тела, ОТ, ОБ. Производился расчет соотношения ОТ/ОБ, ИМТ, относительного индекса жировой массы (RFM).

ОТ и ОБ определялись с помощью сантиметровой ленты. ИМТ рассчитывался по формуле: $ИМТ = \text{вес (кг)} / \text{рост}^2(\text{м})$.

Определение степени ожирения по ИМТ осуществлялось в соответствии с классификацией Всемирной организации здравоохранения (1997 г.), представленной в *таблице 3*.

Таблица 3. Интерпретация значений индекса массы тела в соответствии с классификацией ВОЗ

Индекс массы тела	Тип массы тела
16 и менее	Выраженный дефицит массы тела
16-18,5	Дефицит масса тела
18,5-24,9	Нормальная масса тела
25-29,9	Избыточная масса тела (предожирение)
30-34,9	Ожирение I степени
35-39,9	Ожирение II степени
40 и более	Ожирение III степени

Для оценки массы жировой ткани использовался расчетный индекс RFM (Relative fat mass) – индекс относительной массы жировой ткани. Подсчет осуществляется по формуле:

1. Для мужчин: $RFM = 64 - (20 \times (\text{Рост, см} / \text{Окружность талии, см}))$,
2. Для женщин: $RFM = 76 - (20 \times (\text{Рост, см} / \text{Окружность талии, см}))$.

У мужчин ожирение диагностируется при значениях RFM больше 22.8, у женщин ≥ 33.9 с чувствительностью 95.0% и 96.2%, соответственно.

Дополнительно проводилась оценка степени висцерального ожирения по индексу VAI (Visceral Adiposity Index) – индекс висцерального ожирения. Расчёт данного индекса осуществляется по формуле:

$$\text{Для мужчин: VAI} = \left(\frac{\text{Окружность талии, см}}{39.68 + (1.88 \times \text{ИМТ})} \right) \times \left(\frac{\text{ТГ, ммоль/л}}{1.03} \right) \times \left(\frac{1.31}{\frac{\text{ЛПВП, ммоль/л}}{\text{ммоль/л}}} \right)$$

$$\text{Для женщин: VAI} = \left(\frac{\text{Окружность талии, см}}{36.58 + (1.89 \times \text{ИМТ})} \right) \times \left(\frac{\text{ТГ, ммоль/л}}{0.81} \right) \times \left(\frac{1.52}{\frac{\text{ЛПВП, ммоль/л}}{\text{ммоль/л}}} \right)$$

Референсные значения уровня 25-гидроксивитамина D

Оценка уровня витамина D проводилась согласно референсным значениям, принятым в клинических рекомендациях Минздрава РФ 2016 года:

Таблица 4. Референсные значения 25-гидроксивитамина D

Дефицит витамина D	< 20 нг/мл (50 нмоль/л)
Недостаточность витамина D	20-30 нг/мл (50-75 нмоль/л)
Нормальный уровень витамина D	30-100 нг/мл (75-250 нмоль/л)

Оценка липидного спектра

Определялся уровень общего холестерина, ТГ, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП в сыворотке крови, а также рассчитывался коэффициент атерогенности. Исследование выполнялось на анализаторе Olympus-2 AU, реактивы фирмы Beckman Coulter, США.

Оценка углеводного обмена

Проводилось исследование уровня глюкозы и инсулина натощак. Для определения инсулинорезистентности (ИР) использован расчетный метод

оценки гомеостатического индекса ИР (НОМА-IR). $\text{НОМА-IR} = (\text{инсулин натощак мкЕд/мл} \times \text{глюкоза натощак ммоль/л}) / 22,5$). Референсный интервал равен для лиц от 20 до 60 лет: 0 - 2,7.

Оценка основных биохимических показателей

Основными биохимическими показателями, которые были оценены у пациентов, являлись: общий билирубин, АЛТ, АСТ, мочева кислота, креатинин, мочевины, СРБ. Исследование выполнялось на анализаторе Olympus-2 AU, реактивы фирмы Beckman Coulter, США.

Расчёт СКФ проводился согласно Клиническим Практическим Рекомендациям KDIGO 2012 по Диагностике и Лечению Хронической Болезни Почек по формуле СКD-EPI.

Формула СКD-EPI (2009 г.), основанная на уровне креатинина: $141 \times \text{мин} (\text{СКр/к}, 1)^\alpha \times \text{макс} (\text{СКр/к}, 1)^{-1,209 \times 0,993^{\text{Возраст}}}$ [$\times 1,018$ для женщин], где СКр – концентрация креатинина в сыворотке крови (в мг/дл), к – коэффициент, равный 0,7 для женщин и 0,9 для мужчин, α – коэффициент, равный -0,329 для женщин и -0,411 для мужчин, мин – минимальное значение СКр/к или 1, макс – максимальное значение СКр/к или 1.

Оценка гормонального статуса

У всех пациентов проводилась оценка гормонального статуса, а именно уровней свободного Т3, свободного Т4, ТТГ, лептина, глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ), для мужчин дополнительно – тестостерона общего, тестостерона свободного. Исследование выполнялось на анализаторе Olympus-2 AU, реактивы фирмы Beckman Coulter, США.

Статистический анализ

Статистический анализ проводился на персональном компьютере с использованием программы SPSS v.23. Методы описательной статистики включали оценку среднего арифметического (M), стандартную ошибку среднего значения (m). Для сравнения исследуемых признаков в группах использовали критерий Стьюдента, χ -квадрат.

Для выявления наличия статистически значимой корреляции между количественными признаками использовался статистический метод с применением критерия Пирсона (r , в случае нормального распределения) и Спирмена (r_s , в случае ненормального распределения).

Графическая обработка данных проводилась при помощи программы Microsoft Office Excel 2017. Критический уровень достоверности нулевой статистической гипотезы принимали равным 0,05.

Глава 3. РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

1. Сравнительная характеристика исследуемых групп

При сравнительной оценке основной и контрольной групп, соотношение мужчин и женщин не различалось, группы были сопоставимы по возрасту, уровню систолического артериального давления (САД), индексу висцерального ожирения (VAI), уровню глюкозы натощак и скорости клубочковой фильтрации по СКД-ЕРІ. Группы были различимы по ИМТ, окружности талии (ОТ), ОТ/ОБ, коэффициенту атерогенности, индексу инсулинорезистентности НОМА-ІR, уровню липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) и глобулина, связывающего половые гормоны (ГСПГ) (см. таблицу 5). Выявленные различия можно связать с тем, что ожирение является одним из наиболее значимых факторов риска развития дефицита и недостаточности ВД.

Таблица 5. Сравнительная характеристика групп

	Группа с дефицитом и недостаточностью ВД		Группа с нормальным уровнем ВД	
Пол	мужчины	женщины	мужчины	женщины
	53,3% (n=65)	46,7% (n=57)	52,1% (n=37)	47,9% (n=34)
Средний возраст, лет	45,86±0,98		45,45±1,19	
ИМТ, кг/м²	28,81±0,42*		26,70±0,53*	
ОТ, см	95,98±1,27*		90,52±1,69*	
ОТ/ОБ	0,90±0,01*		0,87±0,01*	
Обычное систолическое АД, мм рт.ст.	125,20±1,55		124,23±1,85	
VAI	2,17±0,14		1,81±0,19	
RFM	32,50±0,66		31,19±0,91	
ЛПВП, ммоль/л	1,31±0,03*		1,43±0,04*	
ГСПГ	48,99±3,33*		67,25±5,75*	
Коэффициент атерогенности	3,61±0,12*		3,10±0,13*	
Глюкоза, ммоль/л	5,30±0,06		5,31±0,15	
НОМА-IR	1,81±0,15*		1,37±0,13*	
СКД-EPI	86,19±1,39		82,49±1,52	

Примечание: * – p<0,05

Пациенты из основной группы имели более высокие показатели ИМТ и ОТ/ОБ, указывающие на наличие у них избыточной массы тела и ожирения, с чем связаны более низкие значения ЛПВП и ГСПГ, а также более высокие

значения коэффициента атерогенности и индекса инсулинорезистентности по сравнению с контрольной группой.

2. Оценка уровня витамина D в исследуемых группах

В основной группе с дефицитом и недостаточностью ВД, включающей 123 пациентов (63,4%), средний уровень витамина D составляет $21,48 \pm 5,70$ нг/мл.

В контрольной группе с нормальным уровнем ВД, включающей 71 пациента (36,6%), средний уровень витамина D составляет $39,69 \pm 8,62$ нг/мл.

3. Оценка уровня ВД среди мужчин и женщин

Средние значения уровня ВД среди мужчин составляли $28,67 \pm 11,79$ нг/мл, а среди женщин $27,62 \pm 10,50$ нг/мл; данные различия не являются значимыми ($p=0,517$).

Также была проведена оценка половых различий в уровне ВД в основной и контрольной группах. Было выявлено, что различия в уровне витамина D среди мужчин и женщин в основной и контрольной группах не значимы:

1. В основной группе средние значения уровня ВД у мужчин $21,72 \pm 5,31$ нг/мл, у женщин $21,19 \pm 6,15$ нг/мл ($p=0,898$)

2. В контрольной группе средние значения уровня ВД у мужчин $40,87 \pm 10,00$ нг/мл, у женщин $38,40 \pm 6,73$ нг/мл ($p=0,838$)

Помимо этого, были оценены половые различия в уровне ВД в подгруппах пациентов с ожирением и без него:

1. В подгруппе с ожирением средние значения уровня ВД у мужчин $25,64 \pm 10,23$ нг/мл, у женщин $23,97 \pm 9,20$ нг/мл; различия не значимы ($p=0,518$)

2. В подгруппе без ожирения средние значения уровня ВД у мужчин $30,12 \pm 12,28$ нг/мл, у женщин $29,08 \pm 10,69$ нг/мл; различия не значимы ($p=0,604$)

Полученные результаты указывают на то, что уровень ВД не зависит от половой принадлежности.

4. Оценка уровня витамина D в подгруппах по градациям ИМТ

На рис.5 представлена распространенность дефицита, недостаточности и нормального уровня витамина D в подгруппах по градациям ИМТ. Полученные результаты показывают, что с возрастанием ИМТ снижается доля лиц с нормальными уровнями витамина D, и увеличивается количество пациентов с дефицитными и недостаточными уровнями витамина D ($p=0,003$).

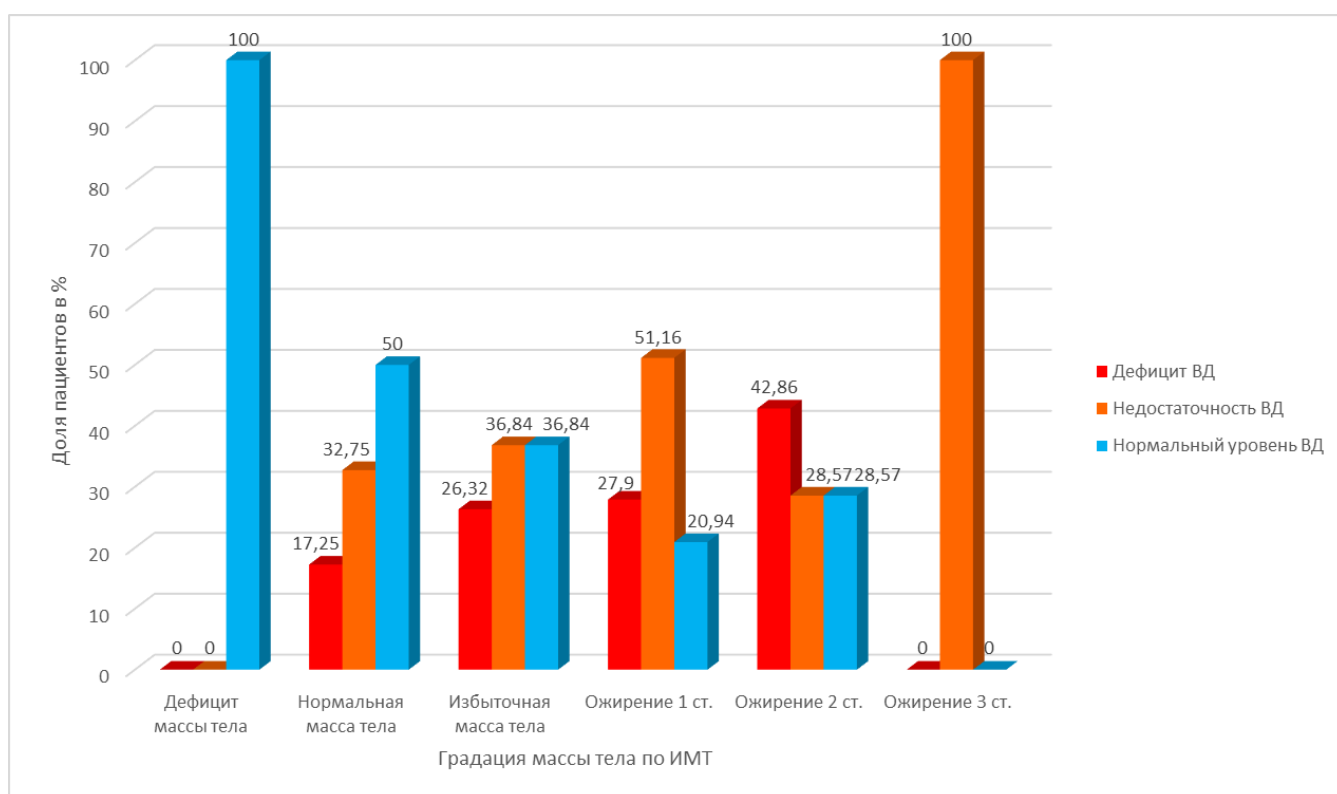


Рисунок 5. Уровень ВД в подгруппах по градациям ИМТ.

Полученные результаты согласуются с проведенными ранее исследованиями, показывающими, что наличие ожирения является фактором риска развития дефицита ВД [2, 13-15, 21, 24, 26, 27]. Сывороточный уровень 25(ОН)D проявляет обратную корреляцию с ИМТ, ОТ, выраженностью абдоминального ожирения (АО) [54, 55].

5. Оценка уровня ВД в подгруппах с наличием и отсутствием ожирения

На рис. 6 представлены данные о значениях уровня ВД у пациентов с наличием и отсутствием ожирения. В группе пациентов без ожирения нормальный уровень ВД встречался чаще, у пациентов с ожирением (43% и 22%, соответственно, $p=0,01$), что дополнительно подтверждает данные раздела 4 об уровнях ВД в подгруппах с различными градациями ИМТ.

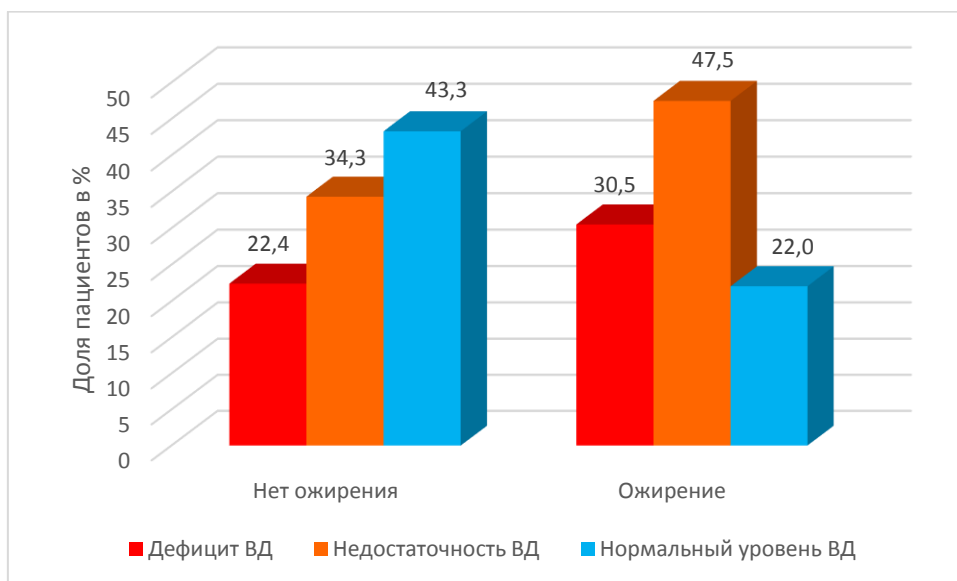


Рис. 6. Уровень ВД в группах пациентов с ожирением и без ожирения.

При оценке доли пациентов с наличием и отсутствием ожирения в основной и контрольной группах (рис. 7), были получены следующие результаты:

1. В основной группе с дефицитом и недостаточностью ВД количество пациентов с ожирением составляет 46 (37,70%), а без ожирения 76 (62,30%)
2. В контрольной группе с нормальным уровнем ВД количество пациентов с ожирением составляет 13 (18,30%), а без ожирения 58 (81,70%)

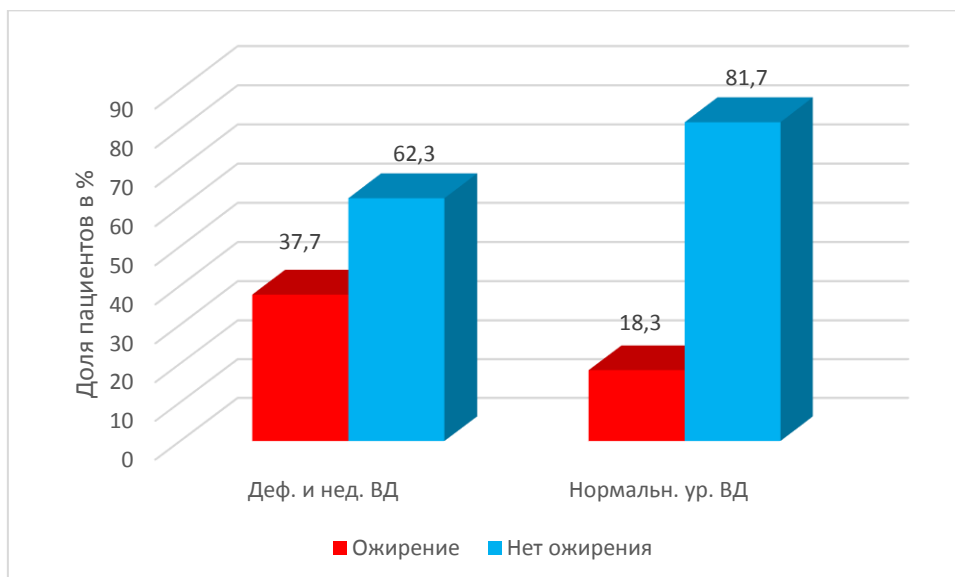


Рис. 7. Доля пациентов с ожирением в основной и контрольной группах.

Полученные различия в доле пациентов с наличием и отсутствием ожирения в основной и контрольной группах являются значимыми ($p=0,006$). Ожирение способствует развитию дефицита и недостаточности ВД, так как жировая ткань является основным местом депонирования ВД [16, 25], существуют значимые различия в способности производить активную форму ВД между людьми с ожирением и нормальной массой тела [17], а также это обусловлено различиями в образе жизни между людьми с ожирением и нормальной массой тела [18].

6. Сезонные колебания уровня витамина D

Сывороточный уровень 25-гидроксивитамина D зависит от уровня инсоляции, поэтому его уровень подвержен сезонным колебаниям. Принимая во внимание данный аспект, был проведен анализ изменений уровня ВД в течение года.

В зимний сезон 36,0% пациентов имели нормальный уровень ВД и 32% были с дефицитным уровнем ВД, а летом 43,10% и 17,24% соответственно ($p=0,012$), (см. рисунок 8). По средним значениям наблюдается тенденция к повышению уровня ВД летом и осенью, однако попарные сравнения средних значений уровня ВД в разные сезоны не показали статистически значимой разницы (таблица 6). Вероятной причиной отсутствия значимой разницы

средних значений уровня ВД в разные времена года является различное соотношение в исследуемых группах пациентов с ИМТ. Поэтому было проведено сравнение средних значений уровня ВД зимой и летом среди пациентов с нормальной (ИМТ 18,5–24,9) и избыточной массой тела (ИМТ $\geq 25,00$) (см. таблицу 7).

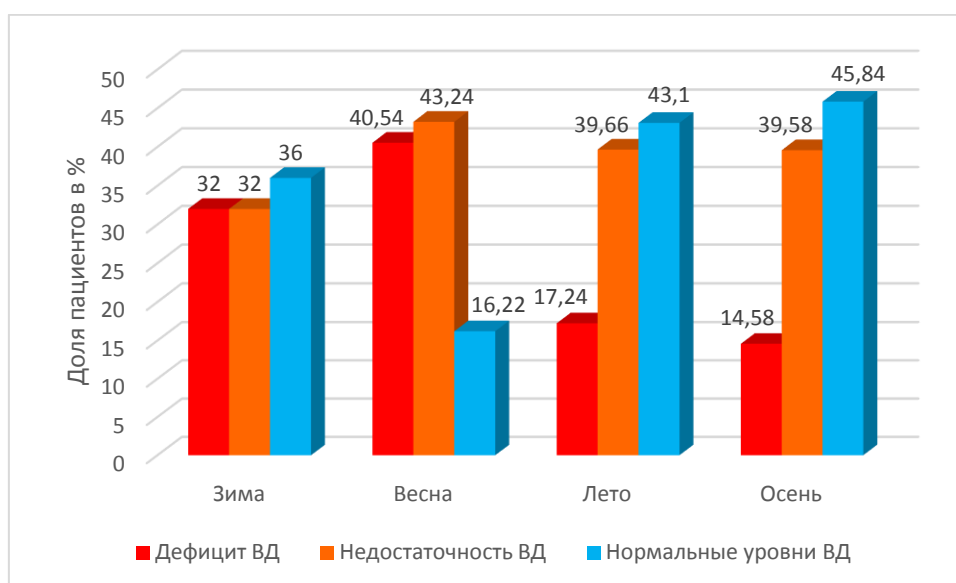


Рисунок 8. Частота выявления дефицита, недостаточности и нормального уровня ВД у пациентов в различное время года ($p=0,012$).

Таблица 6. Средние значения уровня ВД в разные времена года.

Время года	Значения 25-(ОН)D
Зима	28,50±1,87 нг/мл
Весна	22,19±1,59 нг/мл
Лето	29,59±1,25 нг/мл
Осень	30,74±1,49 нг/мл

Таблица 7. Сезонные колебания уровня ВД у пациентов с нормальной, избыточной массой тела и ожирением.

Подгруппа пациентов с избыточной массой тела и ожирением		р-значение	Различия в среднесезонном уровне 25-(ОН)D, %
Зима	23,90±1,94 нг/мл	0,025	23%
Лето	29,39±1,48 нг/мл		
Подгруппа пациентов с нормальной массой тела			
Зима	30,16±2,43 нг/мл	0,044	26,9%
Лето	38,28±2,96 нг/мл		

Для более детального анализа сезонного колебания уровня ВД пациенты были разделены на две группы: с нормальной (ИМТ 18,5–24,9 кг/м²) и избыточной массой тела (ИМТ \geq 25,00 кг/м²). Результаты показали наличие достоверной разницы в средних значениях уровня ВД зимой и летом в обеих группах (см. таблицу 7).

7. Оценка уровня ВД в подгруппах с наличием метаболического синдрома и без него

Ожирение является одним из компонентов метаболического синдрома, поэтому была проведена оценка уровня витамина D в двух подгруппах: среди лиц с наличием и отсутствием метаболического синдрома; различия в двух группах являются незначимыми: 27,24±1,21 нг/мл в группе с метаболическим синдромом, 28,79±1,07 нг/мл в группе без метаболического синдрома (p=0,357). Частота выявления дефицита и недостаточности ВД в соответствующих подгруппах представлена на рис. 9.

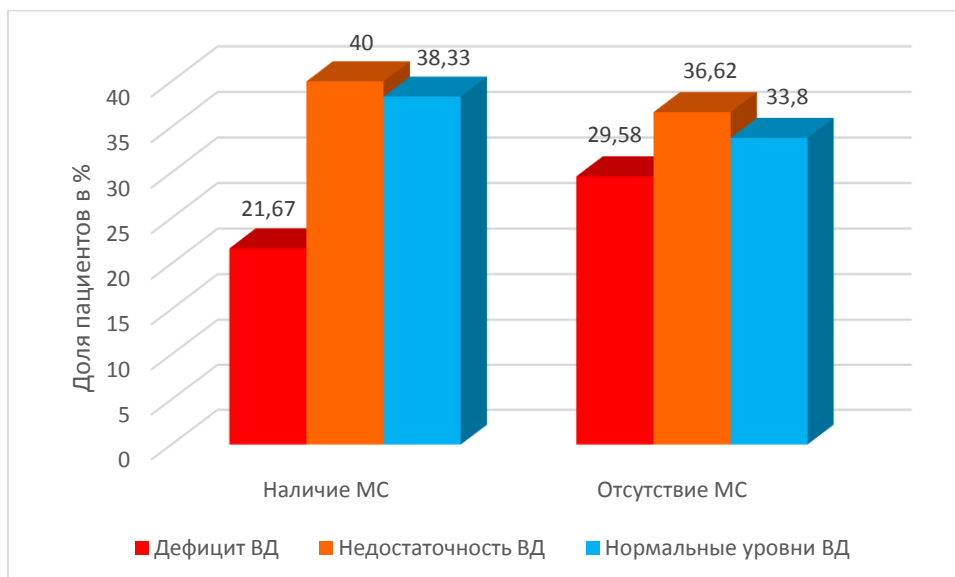


Рис. 9. Частота выявления дефицита, недостаточности и нормального уровня ВД у пациентов с метаболическим синдромом и без метаболического синдрома.

8. Взаимосвязь уровня ВД с компонентным составом метаболического синдрома

Была изучена частота выявления отдельных компонентов метаболического синдрома у пациентов с нормальным уровнем ВД и пациентов со сниженным уровнем ВД (дефицит или недостаточность). Ожирение и абдоминальное ожирение чаще встречались у пациентов с дефицитом или недостаточностью ВД, остальные компоненты метаболического синдрома у лиц со сниженными и нормальными уровнями ВД наблюдались с одинаковой частотой (таблица 8).

Таблица 8. Частота выявления отдельных компонентов метаболического синдрома и других метаболических нарушений у пациентов со сниженными и нормальными уровнями ВД.

Состояние	Пациенты с нормальным уровнем ВД (n=71)	Пациенты с дефицитом и недостаточностью ВД (n= 123)	Значение р
Ожирение*	18,3% (n=13)	37,4% (n=46)	p=0,006
Абдоминальное ожирение*	53,5% (n=38)	73,1% (n=90)	p=0,010
Артериальная гипертензия	40,8% (n=29)	38,2% (n= 47)	p=0,646
Дислипидемия	81,7% (n=58)	83,7% (n=103)	p=0,677
Снижение ЛПВП	19,7% (n=14)	30,1% (n=37)	p=0,128
Гипертриглицеридемия	14,1% (n=10)	15,4% (n=19)	p=0,838
Инсулинорезистентность (НОМА-IR>2)	21,1% (n=15)	27,6% (n=34)	p=0,390
Сахарный диабет	2,8% (n=2)	4,8% (n=6)	p=0,712

Примечание: * – p<0,05

Взаимосвязь между статусом ВД и показателями АД [55-59], липидного профиля [60,61,55] остается неясной, так как данные исследований противоречивы. Соответственно, необходимо проведение дальнейших экспериментальных и клинических, в частности, интервенционных, исследований.

Наличие влияния уровня ВД на инсулинорезистентность и течение СД было опровергнуто Американской диабетической ассоциацией (ADA, American Diabetes Association), и ADA не рекомендует рутинный прием ВД пациентами с СД, так как считает доказательную базу недостаточной, основываясь на результатах многоцентрового рандомизированного контролируемого клинического исследования [37]. Эти данные согласуются с результатами других исследований, в которых не было обнаружено влияние уровня ВД на течение СД и углеводный обмен [31, 38, 41]. В российских клинических рекомендациях Минздрава РФ по диагностике и лечению СД 2015 г. использование каких-либо витаминов для снижения риска или улучшения течения СД также не рекомендуется [36].

9. Взаимосвязь уровня витамина D с показателями артериального давления

Изучение взаимосвязи уровня ВД и показателей АД показало наличие отрицательных корреляционных связей между сывороточной концентрацией ВД и анамнестическими данными об обычном уровне систолического АД (к которому пациент адаптирован) и максимальном систолическом АД в группе с дефицитом и недостаточностью ВД, при исключении влияния возраста и ИМТ. В контрольной группе данные корреляции отсутствовали. Помимо этого, в основной группе пациентов с дефицитом и недостаточностью ВД была обнаружена корреляция с индексом SCORE (риском возникновения смертельного сердечно-сосудистого заболевания в течение 10 лет, при расчёте которого используется уровень систолического АД).

Таблица 9. Взаимосвязь уровня витамина D с показателями артериального давления в группе пациентов с дефицитом и недостаточностью витамина D.

Показатель	Значения r	Значения p
Максимальное систолическое АД	-0,372	0,047
Обычное систолическое АД	-0,399	0,032
SCORE	-0,403	0,030

Результаты других исследований подтверждают полученные нами данные о наличии обратной корреляции между уровнем ВД и АД [55]. Кроме того, в интервенционном исследовании было показано, что прием витамина D приводил к снижению систолического АД на 0,2 мм рт. ст. при повышении сывороточной концентрации ВД на каждый 1 нг/мл [59].

Однако не все работы подтверждают наличие соответствующей взаимосвязи. Исследование Snijder et al., в которое были включены 1205 мужчин и женщин старше 65 лет, показало, что после исключения влияния возраста, пола, региона, сезона и образа жизни не было обнаружено значимой связи между уровнями 25-гидроксивитамина D в сыворотке и диастолическим ($p = 0,98$) или систолическим ($p = 0,11$) АД, в то время как более высокие уровни ПТГ были связаны с более высокой распространенностью гипертонии [58]. В нашей работе не проводилась оценка уровня ПТГ, чтобы оценить влияние этого показателя на уровень АД. Кроме того, нами были обследованы преимущественно лица молодого и среднего возраста. В качестве возможных объяснений результатов исследования Snijder et al. можно рассматривать изменения свойств сосудистой стенки у лиц пожилого возраста и соответствующие им особенности регуляции артериального давления.

10. Взаимосвязь уровня витамина D с инсулинорезистентностью и углеводным обменом

Исследование взаимосвязи уровня витамина D с показателями углеводного обмена среди пациентов основной группы с дефицитом и недостаточностью ВД и контрольной группы с нормальным уровнем ВД, при исключении влияния ИМТ, показало отсутствие статистически значимых корреляций.

Таблица 10. Взаимосвязь уровня витамина D с показателями углеводного обмена в обследованных группах пациентов.

Пациенты с дефицитом и недостаточностью ВД		
	Значение r	Значение p
Инсулин	-0,102	0,415
Глюкоза натощак	-0,087	0,485
НОМА-IR	-0,107	0,393
Пациенты с нормальным уровнем ВД		
Инсулин	-0,024	0,798
Глюкоза натощак	0,055	0,560
НОМА-IR	-0,009	0,926

Полученные результаты показывают отсутствие значимого влияния витамина D на углеводный обмен, что подтверждает выводы систематического обзора и мета-анализа 10 рандомизированных контролируемых исследований, проведенного N. Poolsup et al. [31] о влиянии витамина D на показатели углеводного обмена. Однако авторам исследования на основе этого мета-анализа был сделан вывод, что уровень глюкозы в плазме натощак значительно снижается при приеме ВД, однако в нашем исследовании таких результатов получено не было, так как не проводилось оценки динамики показателей углеводного обмена на фоне приема препаратов ВД.

Кроме того, основываясь на результатах мультицентрового рандомизированного контролируемого клинического исследования, изучающего влияние приема витамина D на риск развития инсулиннезависимого СД, Американская диабетическая ассоциация (ADA, American Diabetes Association) не рекомендует рутинный прием ВД у пациентов с СД [36]. В 2017 году было проведено другое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование, исследующее взаимосвязь уровня витамина D с углеводным обменом и влияние приема ВД на инсулинорезистентность, риск возникновения и течение СД, в результате которого было выяснено, что ВД не оказывает влияние на перечисленные параметры [41].

11. Корреляции уровня витамина D в подгруппах пациентов с различным индексом массы тела (ИМТ)

Анализ данных для выявления значимых взаимосвязей уровня витамина D с клинико-лабораторными показателями проводился в подгруппах пациентов с нормальной, избыточной массой тела и ожирением 1 степени. Подгруппы пациентов с дефицитной массой тела, ожирением 2 и 3 степени не были включены в анализ, так как содержали маленькое количество пациентов: 2, 15 и 2 пациента соответственно.

11.1 Корреляции уровня витамина D у пациентов с нормальной массой тела по ИМТ

Среди пациентов с нормальной массой тела были выявлены корреляции витамина D со средней концентрацией гемоглобина в эритроците, уровнем ГСПГ, свободного тестостерона, креатинина и СКФ, рассчитанной по формуле CKDEPI. Данные представлены в таблице 11.

Таблица 11. Клинико-лабораторные показатели, имеющие статистически значимые взаимосвязи с уровнем витамина D у пациентов с нормальной массой тела.

Показатель	Значения r	Значения p
МСНС	0,493	0,0001
СКФ, рассчитанная по формуле CKDEPI	-0,367	0,005
Креатинин	0,318	0,016
ГСПГ	0,321	0,034
Свободный тестостерон	-0,457	0,049

Поскольку на выявленные взаимосвязи может оказывать влияние возраст и ИМТ, были также вычислены частные коэффициенты корреляции. При исключении влияния возраста и ИМТ, только корреляции с уровнем ГСПГ и средней концентрацией гемоглобина в эритроците (МСНС) сохранили свою статистическую значимость (таблица 12).

Таблица 12. Клинико-лабораторные показатели, взаимосвязанные с уровнем витамина D после исключения влияния возраста и ИМТ, у пациентов с нормальной массой тела.

Показатель	Значения частного коэффициента корреляции r	Значение p
МСНС	0,753	0,003
ГСПГ	0,602	0,029

Полученные результаты согласуются с данными исследования, проведенного Di Zhao et al., в ходе которого было также выявлено, что уровень ВД связан с уровнем глобулина, связывающего половые гормоны, и уровнем свободного тестостерона как у мужчин, так и у женщин. Отдельно следует отметить, что

эти связи между ВД и половыми гормонами не зависели от ожирения и образа жизни [52]. У мужчин снижение уровня ВД на 10 нг/мл было ассоциировано со средним изменением на -0,70 нмоль/л глобулина, связывающего половые гормоны; на 0,0002 нмоль/л для эстрадиола и на 0,02 процента для свободного тестостерона [52]. В нашем исследовании корреляции с уровнями свободного и общего тестостерона не были выявлены, что, возможно, связано с небольшим количеством обследованных пациентов.

11.2. Корреляции уровня витамина D у пациентов с избыточной массой тела

В подгруппу с избыточной массой тела были включены обследуемые с ИМТ 25,0–29,9 кг/м². В результате были обнаружены статистически значимые взаимосвязи витамина D с показателями, приведенными в таблице 13.

Таблица 13. Клинико-лабораторные показатели, имеющие статистически значимые взаимосвязи с уровнем витамина D у пациентов с избыточной массой тела.

Показатель	Значения r	Значения p
ОБ	-0,273	0,023
MPV	-0,305	0,010
PCT	-0,332	0,008
Лептин	-0,304	0,010
Гомоцистеин	0,251	0,031
Общий тестостерон	0,355	0,018

В данном случае результаты также могли быть обусловлены влиянием возраста и ИМТ, поэтому были вычислены соответствующие частные коэффициенты корреляции (таблица 14).

Таблица 14. Клинико-лабораторные показатели, взаимосвязанные с уровнем витамина D после исключения влияния возраста и ИМТ, у пациентов с избыточной массой тела.

Показатель	Значения r	Значения p
MPV	-0,336	0,045
PCT	-0,449	0,047
Общий тестостерон	0,361	0,030

Уровень витамина D проявляет различные статистически значимые взаимосвязи с лабораторными показателями в подгруппе с избыточной и нормальной массой. В показателях клинического анализа крови у пациентов с ИМТ 18,5–24,9 кг/м² уровень витамина D проявляет положительную корреляцию со средней концентрацией гемоглобина в эритроците, а у пациентов с ИМТ 25,0–29,9 кг/м² витамина D коррелирует с тромбоцитарными показателями (MPV, PCT). С показателями гормонального профиля среди обследуемых с нормальной массой тела витамин D имеет положительную связь с уровнем ГСПГ, а в подгруппе с избыточной массой тела витамин D проявляет положительную корреляцию с уровнем общего тестостерона.

11.3. Корреляции уровня витамина D у пациентов с ожирением 1 степени

В подгруппе обследуемых с ожирением 1 степени были выявлены значимые взаимосвязи уровня витамина D с показателями клинического анализа крови: распределением эритроцитов по объему (RDW) и средним объемом тромбоцитов (MPV) (см. таблицу 15).

Таблица 15. Клинико-лабораторные показатели, имеющие статистически значимые взаимосвязи с уровнем витамина D у пациентов с ожирением I степени массой тела

Показатель	Значение r	Значение p
RDW	-0,406	0,040
MPV	-0,533	0,005

Отрицательная корреляция уровня ВД со средним объемом тромбоцитов (MPV) в подгруппах с избыточной массой тела и ожирением 1 степени согласуется с данными исследования [92], в котором также была выявлена отрицательная корреляция с количеством тромбоцитов.

На сегодняшний день тромбоцитарные индексы (MPV, PDW, PCT) считаются перспективными прогностическими показателями риска тромбоэмболических осложнений при сердечно-сосудистых заболеваниях [97,98]. Это объясняется данными экспериментальных и клинических наблюдений: при увеличении интенсивности тромбоцитопоза образуются тромбоциты больших размеров, обладающие более высокой агрегационной способностью и большей устойчивостью к действию антиагрегантов, чем тромбоциты нормальных размеров [99].

Тромбоцитарный показатель, отражающий размер тромбоцитов, является MPV (средний объем тромбоцита). Именно данный показатель служит перспективным диагностическим и прогностическим показателем риска тромбоэмболических осложнений сердечно-сосудистых заболеваний [100, 101, 102]. Slavka G et al. показали, что MPV оказалось значимым предиктором риска смерти вследствие ишемической болезни сердца (исследование включало 200000 тыс. пациентов с медианой наблюдения 4,6 лет) [103].

В другом исследовании определяли MPV, PDW пациентам с ИМ, у которых была выполнена коронарная ангиопластика. Частота летального исхода у

больных с низким MPV ($<11,7$ фл) была достоверно ниже, чем больных с высоким MPV ($\geq 11,7$ фл) — (14,6% против 5,5%, $p=0,0008$) [104]. MPV также рассматривается в качестве значимого маркера неблагоприятного исхода реперфузии и повышенного риска смерти в течение шести месяцев [105].

Несмотря на наличие широкой доказательной базы о прогностической ценности тромбоцитарных показателей на течение и исход сердечно-сосудистых заболеваний, имеются исследования, показывающие отсутствие различий по тромбоцитарным индексам у больных с кардиоваскулярной патологией и подтвержденными с факторами риска артериального и венозного тромбоза [98, 106].

У пациентов с сахарным диабетом, ожирением, метаболическим синдромом отмечается повышение MPV, которое снижается при потере веса [107]. В связи с наличием данных о взаимосвязи между MPV и массой тела, было проведено сравнение средних значений MPV среди пациентов с нормальной, избыточной массой тела и ожирением:

1. Средние значения MPV у пациентов с нормальной массой тела:
 $8,26 \pm 0,17$ фл
2. Средние значения MPV у пациентов с избыточной массой тела и ожирением: $8,22 \pm 0,30$ фл

Данные различия являются статистически незначимыми ($p=0,896$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Витамин D оказывает влияние на различные виды метаболизма в организме человека, регулирует фосфорно-кальциевый обмен, минерализацию эпифизарного хряща и остеоидного матрикса, дифференцировку некоторых типов клеток. Высокая распространенность дефицита и недостаточности витамина D и обнаружение рецепторов витамина D на большом количестве различных типов клеток обуславливают актуальность изучения его влияния на гормонально-метаболический статус пациентов.

В ходе проведенного анализа данных 194 пациентов, проходивших плановое обследование в Санкт-Петербурге, была выявлена высокая распространенность дефицита и недостаточности ВД среди пациентов с избыточной массой тела и ожирением, а также статистически значимая обратная взаимосвязь ИМТ с уровнем ВД. Также в различных подгруппах пациентов было продемонстрировано наличие корреляций между уровнем ВД и другими клинико-лабораторными показателями: уровнем артериального давления, MPV, MCHC, RDW, сывороточными концентрациями ГСПГ и общего тестостерона. Самостоятельных взаимосвязей уровня ВД с такими компонентами метаболического синдрома как показатели углеводного и липидного обмена на проанализированном клиническом материале выявлено не было. Также не было обнаружено и значимых корреляционных связей между сывороточной концентрацией 25-гидроксивитамина D и уровнем тиреоидных гормонов.

На сегодняшний день роль дефицита ВД как фактора, влияющего на течение сердечно-сосудистых заболеваний, сахарного диабета и эндокринной патологии, остается проблемой, по которой в научной литературе содержится много противоречивой информации, в связи с чем в этом направлении необходимо продолжать исследования, в том числе и интервенционные.

ВЫВОДЫ

1. Дефицит и недостаточность витамина D выявлялись у пациентов с более высокими средними значениями индекса массы тела и отношения окружности талии к окружности бедер, что, в свою очередь, было ассоциировано с более высокими значениями коэффициента атерогенности и индекса инсулинорезистентности НОМА-IR и более низким уровнем холестерина ЛПВП. При этом значимых половых различий по уровню 25-гидроксивитамина D не наблюдалось.
2. У обследованных с ожирением дефицит и недостаточность витамина D были выявлены в 30,5% и 47,5% случаев, при отсутствии ожирения – в 22,4% и 34,3% случаев, соответственно.
3. Как в группе пациентов с избыточной массой тела и ожирением, так и в группе пациентов с нормальной массой тела среднесезонный уровень 25-гидроксивитамина D летом был статистически значимо выше, чем зимой (различия составляли 23,0% и 26,9%, соответственно).
4. Средний уровень 25-гидроксивитамина D у пациентов с метаболическим синдромом и без метаболического синдрома не различался. Единственным компонентом метаболического синдрома, частота выявления которого у пациентов с недостаточностью и дефицитом витамина D была выше, являлось абдоминальное ожирение. Корреляционные связи между уровнем 25-гидроксивитамина D и показателями липидного и углеводного обмена не обладали статистической значимостью при исключении влияния индекса массы тела.
5. У пациентов с недостаточностью и дефицитом витамина D максимальный анамнестический уровень систолического АД, уровень систолического АД, к которому были адаптированы пациенты, и величина индекса SCORE имели статистически значимые обратные корреляционные связи с уровнем 25-гидроксивитамина D.

6. Взаимосвязь сывороточной концентрации 25-гидроксивитамина D с другими клинико-лабораторными показателями была неодинаковой у пациентов с различными градациями индекса массы тела. В частности, положительная корреляционная связь с уровнем общего тестостерона выявлялась только у пациентов мужского пола с избыточной массой тела, а отрицательные корреляционные связи с тромбоцитарными индексами (средний объем тромбоцитов и тромбокрит) были обнаружены только у пациентов с избыточной массой тела и ожирением, но не у пациентов с нормальной массой тела.

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Cristina Palacios, Lilliana Gonzalez. Is vitamin D deficiency a major global public health problem? // J Steroid Biochem Mol Biol. — 2014. — № 144PA. — С. 138-145., doi: 10.1016/j.jsbmb.2013.11.003
2. Holick MF, Chen TC. Vitamin D deficiency: a worldwide problem with health consequences // Am. J. Clin. Nutr.. — 2008. — № 87(4). — С. 1080S–1086S., doi: 10.1093/ajcn/87.4.1080S
3. А.А. Петрушкина, Е.А. Пигарова, Л.Я. Рожинская. Эпидемиология дефицита витамина D в Российской Федерации // Osteoporosis and Bone Diseases. — 2018. — № 21(3). — С. 15-20., doi: 10.14341/osteo10038
4. Дефицит витамина D у взрослых // Клинические рекомендации, Министерство здравоохранения Российской Федерации. — М. : , 2016. — ID: KP342
5. Manal A. Abbas. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue // Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology. — 2017. — № 165. — С. 369-381., doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.08.004
6. Matthias Blüher. Obesity: global epidemiology and pathogenesis // Nature Reviews Endocrinology. — 2019. — № 15. — С. 288–298., doi: 10.1038/s41574-019-0176-8
7. WHO: Obesity and overweight // <https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>., 2016 URL: (дата обращения: 20.12.2019)
8. Edward F. Goljan. Rapid review pathology. — 5. — Philadelphia : Elsevier, Inc., 2019. — 860 с.
9. Pablo A. Ureña Torres, Mario Cozzolino, Marc G. Vervloet. Vitamin D in Chronic Kidney Disease. — Switzerland : Springer, 2016. — 574 с., doi: 10.1007/978-3-319-32507-1
10. Yogita Rochlani, Naga Venkata Pothineni, Swathi Kovelamudi, and Jawahar L. Mehta. Metabolic syndrome: pathophysiology, management, and

- modulation by natural compounds // *Ther Adv Cardiovasc Dis.* — 2017. — № 11(8). — C. 215–225., doi: 10.1177/1753944717711379
11. Ian H. de Boer. Vitamin D and glucose metabolism in chronic kidney disease // *Curr Opin Nephrol Hypertens.* — 2008. — № 17(6). — C. 566–572., doi: 10.1097/MNH.0b013e32830fe377
12. Fahad Alshahrani and Naji Aljohani. Vitamin D: Deficiency, Sufficiency and Toxicity // *Nutrients.* — 2013. — № 5(9). — C. 3605–3616., doi: 10.3390/nu5093605
13. Forrest KY, Stuhldreher WL. Prevalence and correlates of vitamin D deficiency in US adults. // *Nutr Res.* — 2011. — № 31. — C. 48–54, doi: 10.1016/j.nutres.2010.12.001.
14. Wortsman J, Matsuoka LY, Chen TC, Lu Z, Holick MF. Decreased bioavailability of vitamin D in obesity. // *Am J Clin Nutr.* — 2000. — № 72. — C. 690–693, doi: 10.1093/ajcn/72.3.690.
15. Drincic AT, Armas LA, Van Diest EE, Heaney RP. Volumetric dilution, rather than sequestration best explains the low vitamin D status of obesity. // *Obesity (Silver Spring).* — 2012. — № 20. — C. 1444–8, doi: 10.1038/oby.2011.404.
16. Manal A. Abbas. Physiological functions of Vitamin D in adipose tissue // *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology.* — 2017. — № 165. — C. 369–381, doi: 10.1016/j.jsbmb.2016.08.004.
17. L. Wamberg, T. Christiansen, S.K. Paulsen, S. Fisker, P. Rask, L. Rejnmark, B. Richelsen, S.B. Pedersen. Expression of vitamin D-metabolizing enzymes in human adipose tissue-the effect of obesity and diet-induced weight loss // *Int. J. Obes.* — 2013. — № 37. — C. 651–657, doi: 10.1038/ijo.2012.112.
18. Vanlint S. Vitamin D and obesity // *Nutrients.* — 2013. — № 5(3). — C. 949–56, doi: 10.3390/nu5030949.
19. H. Nimitphong, M.F. Holick, S.K. Fried, M.-J. Lee. 25-Hydroxyvitamin D3 and 1,25-dihydroxyvitamin D3 promote the differentiation of human

- subcutaneous preadipocytes // PLoS One . — 2012. — № 7. — C. 12, doi: 10.1371/journal.pone.0052171
- 20.M. Hewison, F. Burke, K.N. Evans, D.A. Lammas, D.M. Sansom, P. Liu, R.L. Modlin, J.S. Adams,. Extrarenal 25-hydroxyvitamin D2-1 alpha-hydroxylase in human health and disease // J. Steroid Biochem. Mol. Biol.. — 2007. — № 103. — C. 316–321, doi: 10.1016/j.jsbmb.2006.12.078.
- 21.Yun-A Kim, Yoon Jeong Cho. The association between visceral fat, subcutaneous fat and serum 25- hydroxyvitamin D3 levels // Obesity Medicine. — 2019. — № 13. — C. 29-33, doi: 10.1016/j.obmed.2018.12.005.
- 22.S. Ching, S. Kashinkunti, M.D. Niehaus, G.M. Zinser,. Mammary adipocytes bioactivate 25-hydroxyvitamin D and signal via vitamin D receptor, modulating mammary epithelial cell growth, // J. Cell. Biochem.. — 2011. — № 12. — C. 3393–3405, doi: 10.1002/jcb.23273.
- 23.Jennifer L Rosenblum, Victor M Castro, Carolyn E Moore, and Lee M Kaplan. Calcium and vitamin D supplementation is associated with decreased abdominal visceral adipose tissue in overweight and obese adults // Am J Clin Nutr. — 2012. — № 95. — C. 101-8, doi: 10.3945/ajcn.111.019489.
- 24.Jeong Ki Paek, Ji Hye Won, Hye Rin Shin, Dea Youn Kim, Kyunam Kim, Seon Yeong Lee. Association between Vitamin D Concentration and Visceral Fat Area in Healthy Korean Adults // Korean J Health Promot. — 2017. — № 17 (3). — C. 1290136, doi: 10.15384/kjhp.2017.17.3.129.
- 25.P. Malmberg, T. Karlsson, H. Svensson, M. Lonn, N.-G. Carlsson, A.-S. Sandberg, E. Jennische, A. Osmancevic, A. Holmäng, A new approach to measuring vitamin D in human adipose tissue using time-of-flight secondary ion mass spectrometry: a pilot study // J. Photochem. Photobiol. B — 2015, № 138 - C. 295–301, doi: 10.1016/j.jphotobiol.2014.06.008.
- 26.Shin, S.R.H., A. L, Park, S.H., 2015. Vitamin D status and its relation with abdominal adiposity and cardiovascular risk factors of Korean adults in certain areas // Korean J. Obes. — 2015. — № 24 (1). — C. 30–35, doi: 10.7570/kjo.2015.24.1.30.

27. Yao Y, Zhu L, He L, Duan Y, Liang W, Nie Z, et al. A meta-analysis of the relationship between vitamin D deficiency and obesity // *Int J Clin Exp Med* — 2015. — № 8(9). — C. 14977-84.
28. N.M. Al-Daghri, F.R. Guerini, O.S. Al-Attas, M.S. Alokail, K.M. Alkharfy, H.M. Draz, C. Agliardi, A.S. Costa, I. Saulle, A.K. Mohammed, M. Biasin, M. Clerici, Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity and inflammosome activity // *PLoS One* — 2014. — № 9(7)., doi: 10.1371/journal.pone.0102141.
29. W.Z. Ye, A.F. Reis, D. Dubois-Laforgue, C. Bellanne-Chantelot, J. Timsit, G. Velho, Vitamin D receptor gene polymorphisms are associated with obesity in type 2 diabetic subjects with early age of onset // *Eur. J. Endocrinol.* — 2001. — № 145. — C. 181–186, doi: 10.1530/eje.0.1450181.
30. K.S. Vimalaswaran, D.J. Berry, C. Lu, E. Tikkanen, S. Pilz, L.T. Hiraki, J.D. Cooper, Z. Dastani, R. Li, D.K. Houston, A.R. Wood, K. Michaëlsson, L. Vandenput, L. Zgaga, L.M. Yerges-Armstrong, M.I. McCarthy, J. Dupuis, M. Kaakinen, M.E. Kleber, K. Jameson, N. Arden, O. Raitakari, J. Viikari, K.K. Lohman, L. Ferrucci, H. Melhus, E. Ingelsson, L. Byberg, L. Lind, M. Lorentzon, V. Salomaa, H., Campbell, M. Dunlop, B.D. Mitchell, K.-H. Herzig, A. Pouta, A.L. Hartikainen, the Genetic Investigation of Anthropometric Traits (GIANT) consortium, E.A. Streeten, E. Theodoratou, A. Jula, N.J. Wareham, C. Ohlsson, T.M. Frayling, S.B. Kritchevsky, T.D. Spector, B.J. Richards, T. Lehtimäki, W.H. Ouwehand, P. Kraft, C. Cooper, W. März, C. Power, R.J.F. Loos, T.J. Wang, M.-R. Jarvelin, J.C. Whittaker, A.D. Hingorani, E. Hyppönen. Causal relationship between obesity and vitamin D status: bi-directional Mendelian randomization analysis of multiple cohorts // *PLoS Med.* — 2013. — № 10 (2). — C. e1001383, doi: 10.1371/journal.pmed.1001383.
31. N. Poolsup, N. Suksomboon and N. Plordplong. Effect of vitamin D supplementation on insulin resistance and glycaemic control in prediabetes: a

- systematic review and meta-analysis // *Diabetic Medicine*. — 2015. — № 33. — С. 290-299., doi: 10.1111/dme.12893
32. Nazarian S, St Peter JV, Boston RC, Jones SA, Mariash CN. Vitamin D3 supplementation improves insulin sensitivity in subjects with impaired fasting glucose // *Transl Res* — 2011. — № 158. — С. 276–281, doi: 10.1016/j.trsl.2011.05.002.
33. Naharci I, Bozoglu E, Kocak N, Doganci S, Doruk H, Serdar M. Effect of vitamin D on insulin sensitivity in elderly patients with impaired fasting glucose // *Geriatr Gerontol Int* — 2012. — № 12. — С. 454–460, doi: 10.1111/j.1447-0594.2011.00791.x.
34. Parildar H, Cigerli O, Unal DA, Gulmez O, Demirag NG. The impact of vitamin D replacement on glucose metabolism // *Pak J Med Sci* — 2013. — № 29. — С. 1311–1314, doi: 10.12669/pjms.296.3891.
35. Hoseini SA, Aminorroaya A, Iraj B, Amini M. The effects of oral vitamin D on insulin resistance in pre-diabetic patients // *J Res Med Sci* — 2013. — № 18. — С. 47–51.
36. Под ред. И.И. Дедова, М.В. Шестаковой. Алгоритмы специализированной медицинской помощи больным сахарным диабетом // *Клинические рекомендации, Минздрав РФ*. — 2015. — № 7.
37. Anastassios G. Pittas, M.D., Bess Dawson-Hughes, M.D., Patricia Sheehan, R.N., M.P.H., M.S., James H. Ware, Ph.D., William C. Knowler, M.D., Dr.P.H., Vanita R. Aroda, M.D., Irwin Brodsky, M.D., Lisa Ceglia, M.D., Chhavi Chadha, M.D., Ranee Chatterjee, M.D., M.P.H., Cyrus Desouza, M.B., B.S., Rowena Dolor, M.D., et al. Vitamin D Supplementation and Prevention of Type 2 Diabetes // *N Engl J Med*. — 2019. — № 381. — С. 520-530, doi: 10.1056/NEJMoa1900906.
38. Seida JC, Mitri J, Colmers IN, Majumdar SR, Davidson MB, Edwards AL et al. Effect of Vitamin D3 Supplementation on Improving Glucose Homeostasis and Preventing Diabetes: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J Clin*

- Endocrinol Metab — 2014. — № 99. — C. 3551–3560, doi: 10.1210/jc.2014-2136.
39. Didriksen A, Grimnes G, Hutchinson MS, Kjaergaard M, Svartberg J, Joakimsen RM et al. The serum 25-hydroxyvitamin D response to vitamin D supplementation is related to genetic factors, BMI, and baseline levels // Eur J Endocrinol — 2013. — № 169. — C. 559–567, doi: 10.1530/EJE-13-0233.
 40. Saliba W, Barnett-Griness O, Rennert G. The relationship between obesity and the increase in serum 25(OH)D levels in response to vitamin D supplementation // Osteoporos Int — 2013. — № 24. — C. 1447–1454, doi: 10.1007/s00198-012-2129-0.
 41. Aya Mousa, Negar Naderpoor, Maximilian PJ de Courten, Helena Teede, Nicole Kellow, Karen Walker, Robert Scragg, and Barbora de Courten. Vitamin D supplementation has no effect on insulin sensitivity or secretion in vitamin D-deficient, overweight or obese adults: a randomized placebo-controlled trial // Am J Clin Nutr. — 2017. — № 105. — C. 1372-81, doi: 10.3945/ajcn.117.152736.
 42. Reema Jain, Pamela R. von Hurst, Welma Stonehouse, Donald R. Lovec, Colleen M. Higgins, Jane Coad. Association of vitamin D receptor gene polymorphisms with insulin resistance and response to vitamin D // Met Clin and Exp. — 2012. — № 61. — C. 293-301, doi: 10.1016/j.metabol.2011.06.018.
 43. Hala Ibrahim El Gendy,^a Noha Adly Sadik,^a Mona Youssry Helmy,^a and Laila Ahmed Rashed. Vitamin D receptor gene polymorphisms and 25(OH) vitamin D: Lack of association to glycemic control and metabolic parameters in type 2 diabetic Egyptian patients // J Clin Transl Endocrinol.. — 2019. — № 15. — C. 25-29, doi: 10.1016/j.jcte.2018.11.005
 44. Fei-fei Han, Ya-li Lv, Li-li Gong, He Liu, Zi-rui Wan, and Li-hong Liu. VDR Gene variation and insulin resistance related diseases // Lipids Health Dis.. — 2017. — № 16. — C. 157.

45. Elisabeth Lerchbaum, Barbara Obermayer-Pietsch. Vitamin D and fertility: a systematic review // *European Journal of Endocrinology*. — 2012. — № 166. — C. 765-778., doi: 10.1530/EJE-11-0984
46. Agic A, Xu H, Altgassen C, Noack F, Wolfler MM, Diedrich K, Friedrich M, Taylor RN & Hornung D. Relative expression of 1,25-dihydroxyvitamin D3 receptor, vitamin D 1 α -hydroxylase, vitamin D 24-hydroxylase, and vitamin D 25-hydroxylase in endometriosis and gynecologic cancers // *Reproductive Sciences* — 2007. — № 14. — C. 486–497., doi:10.1177/1933719107304565
47. Parikh G, Varadinova M, Suwandhi P, Araki T, Rosenwaks Z, Poretsky L & Seto-Young D. Vitamin D regulates steroidogenesis and insulin-like growth factor binding protein-1 (IGFBP-1) production in human ovarian cells // *Hormone and Metabolic Research* — 2010. — № 42. — C. 754–757., doi:10.1055/s-0030-1262837
48. Corbett ST, Hill O & Nangia AK. Vitamin D receptor found in human sperm // *Urology* — 2006. — № 68. — C. 1345–1349., doi:10.1016/j.urology.2006.09.011
49. Aquila S, Guido C, Perrotta I, Tripepi S, Nastro A & Ando` S. Human sperm anatomy: ultrastructural localization of 1 α ,25-dihydroxyvitamin D receptor and its possible role in the human male gamete // *Journal of Anatomy* — 2008. — № 213. — C. 555–564., doi:10.1111/j.1469-7580.2008.00975.x
50. Blomberg Jensen M, Nielsen JE, Jørgensen A, Rajpert-De Meyts E, Kristensen DM, Jørgensen N, Skakkebaek NE, Juul A & Leffers H. Vitamin D receptor and vitamin D metabolizing enzymes are expressed in the human male reproductive tract // *Human Reproduction* — 2010. — № 25. — C. 1303–1311., doi:10.1093/humrep/deq024
51. Annemieke C. Heijboer, Mirjam Oosterwerff, Nicolas F. Schrotten, Elisabeth M.W. Eekhoff, Victor G.M. Chel, Rudolf A. de Boer, Marinus A. Blankenstein and Paul Lips. Vitamin D supplementation and testosterone concentrations in male human subjects // *Clinical Endocrinology*. — 2015. — № 0. — C. 1-6., doi: 10.1111/cen.12711

52. Di Zhao Pamela Ouyang Ian H. de Boer Pamela L. Lutsey Youssef MK Farag Eliseo Guallar David S. Siscovick Wendy S. Post Rita R. Kalyani Kevin L. Billups Erin D. Serum Vitamin D and Sex Hormones Levels in Men and Women: The Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA) // *Maturitas*. — 2016. — № S0378-5122(16). — C. 30391-7, doi: 10.1016/j.maturitas.2016.11.017
53. Eliana Piantanida, Daniela Gallo, Giovanni Veronesi, Eugenia Dozio, Eugenia Trotti, Adriana Lai, Silvia Ippolito, Jessica Sabatino, Maria Laura Tanda, Antonio Toniolo, Marco Ferrario and Luigi Bartalena. Cardiometabolic healthy and unhealthy obesity: does vitamin D play a role // *Endocrine Connections*. — 2017. — № 6. — C. 943-951., doi: 10.1530/EC-17-0304
54. Berridge MJ. Vitamin D deficiency and diabetes // *Biochemical Journal* — 2017. — № 474. — C. 1321–1332. doi:10.1042/BCJ20170042
55. Priyanka Prasad Anita Kochhar. Interplay of vitamin D and metabolic syndrome: A review // *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*. — 2016. — № 10(2). — C. 105-112., doi: 10.1016/j.dsx.2015.02.014.
56. Kunutsor SK, Apekey TA, Steur M. Vitamin D and risk of future hypertension: Metaanalysis of 283,537 participants // *Eur. J. Epidemiol.* — 2013. — № 28. — C. 205-221, doi: 10.1007/s10654-013-9790-2.
57. Mheid I, Patel R, Murrow J, Morris A, Rahman A, Fike L, Kavtaradze N, Alexander W, Brigham K, Quyyumi A. Vitamin d status is associated with arterial stiffness and vascular dysfunction in healthy humans // *J Am Coll Cardiol.* — 2011. — № 58. — C. 186-192.
58. Snijder MB, Lips P, Seidell JC, Visser M, Deeg DH, Dekker JM, Dam RM. Vitamin D status and parathyroid hormone levels in relation to blood pressure: A population-based study in older men and women. // *J. Intern. Med.* — 2007. — № 261. — C. 558-565, doi: 10.1111/j.1365-2796.2007.01778.x

59. Forman JP, Scott JB, Drake BF, Suarez EG, Hayden DL, Bennett GG, Chandler PD, Hollis BW, Emmons KM. Effect of vitamin d supplementation on blood pressure in blacks. // *Hypertension* — 2013. — № 61. — C. 779-785, doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-13-0338-T
60. Minambres I, Quesada J, Hernandez J, Rodriguez J, Leiva A, Perez A. Vitamin D concentrations in familial combined hyperlipidemia: effects of lipid lowering treatment. // *Diabetol Metab Syndr* — 2014. — № 6. — C. 7, doi: 10.1186/1758-5996-6-7
61. Ponda MP, Dowd K, Finkelstein D, Holt PR, Breslow JL. The short-term effects of vitamin D repletion on cholesterol: A randomized, placebo-controlled trial. // *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* — 2012. — № 32. — C. 2510-2515, doi: 10.1161/ATVBAHA.112.254110.
62. Pilz S, Dobnig H, Fischer JE. Low vitamin D levels predict stroke in patients referred to coronary angiography. // *Stroke*. — 2008. — № 39. — C. 2611-2613, doi: 10.1161/STROKEAHA.107.513655.
63. Dobnig H, Pilz S, Scharnagl H. Independent association of low serum 25-hydroxyvitamin D and 1,25-dihydroxyvitamin d levels with all-cause and cardiovascular mortality. // *Arch Intern Med.* — 2008. — № 168. — C. 1340-1349, doi: 10.1001/archinte.168.12.1340.
64. Zitterman A., Schleithoff SS, Koerfer R. 2006. Vitamin D insufficiency in congestive heart failure: why and what to do about it? // *Heart Fail Rev.* — 2006. — № 11. — C. 25-33, doi: 10.1007/s10741-006-9190-8
65. Xiang W, Kong J, Chen S. Cardiac hypertrophy in vitamin D receptor knockout mice: role of the systemic and cardiac renin-angiotensin systems. // *Am J Physiol Endocrinol Metab.* — 2005. — № 288. — C. 125-132, doi: 10.1152/ajpendo.00224.2004
66. Consensus statements [Electronic resource]. URL: <https://www.idf.org/e-library/consensus-statements/60-idfconsensus-worldwide-definitionof-the-metabolic-syndrome.html>

67. Kim, D. The Role of Vitamin D in Thyroid Diseases. // International Journal of Molecular Sciences, — 2017. — № 18(9). — С. 1949. doi:10.3390/ijms18091949
68. D'Aurizio, F.; Villalta, D.; Metus, P.; Doretto, P.; Tozzoli, R. Is vitamin D a player or not in the pathophysiology of autoimmune thyroid diseases? // Autoimmun. Rev. — 2015. — № 14. — С. 363–369, doi: 10.1016/j.autrev.2014.10.008.
69. Pham T.M., Ekwaru J.P., Mastroeni S.S. et al. The Effect of Serum 25-Hydroxyvitamin D on Elevated Homocysteine Concentrations in Participants of a Preventive Health Program // PLoS ONE. — 2016. — № 11. — С. 55–57 doi: 10.1371/journal.pone.0161368.
70. Al-Bayyari, N., Al-Zeidaneen, S., Hailat, R., & Hamadneh, J. Vitamin D3 prevents cardiovascular diseases by lowering serum total homocysteine concentrations in overweight reproductive women: A randomized, placebo-controlled clinical trial. // Nutrition Research, — 2018. — № 59. — С. 5–71. doi:10.1016/j.nutres.2018.07.012
71. Hsieh C.J., Wang P.W., Chen T.Y. The relationship between regional abdominal fat distribution and both insulin resistance and subclinical chronic inflammation in non-diabetic adults // Diabetol. Metab. Syndr.. — 2014. — № 6 (1). — С. 49, doi: 10.1186/1758-5996-6-49.
72. М.А. Бояринова, О.П. Ротарь, А.О. Конради. Адипокины и кардиометаболический синдром // Артериальная гипертензия. — 2014. — № 20 (5). — С. 422-432.
73. Hajimohammadi, M., Shab-Bidar, S., & Neyestani, T. R. Vitamin D and serum leptin: a systematic review and meta-analysis of observational studies and randomized controlled trials. // European Journal of Clinical Nutrition, — 2016. — № 71(10). — С. 1144–1153. doi:10.1038/ejcn.2016.245
74. Chalasani N; Younossi Z; Lavine JE; Charlton M; Cusi K; Rinella M; Harrison SA; Brunt EM; Sanyal AJ. The diagnosis and management of nonalcoholic fatty liver disease: Practice guidance from the American

- Association for the Study of Liver Diseases. // *Hepatology*. — 2018. — № 67(1). — C. 328-357, doi: 10.1002/hep.25762.
- 75.EASL-EASD-EASO Clinical Practice Guidelines for the management of non-alcoholic fatty liver disease. // *J Hepatol.* . — 2016. — № 64(6). — C. 1388-402, doi: 10.1016/j.jhep.2015.11.004
- 76.Vernon G; Baranova A; Younossi ZM. Systematic review: the epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease and non-alcoholic steatohepatitis in adults. // *Aliment Pharmacol Ther.* . — 2011. — № 34(3). — C. 274-85, doi: 10.1111/j.1365-2036.2011.04724.x
- 77.Diehl AM; Day C. Cause, Pathogenesis, and Treatment of Nonalcoholic Steatohepatitis. // *N Engl J Med.* . — 2017. — № 377(21). — C. 2063-2072.
- 78.Beilfuss A., Sowa J.P., Sydor S., Beste M., Bechmann L.P., Schlattjan M., Syn W.K., Wedemeyer I., Mathé Z., Jochum C., et al. Vitamin D counteracts fibrogenic TGF-beta signaling in human hepatic stellate cells both receptor-dependently and independently. // *Gut*. — 2015. — № 64. — C. 791–799. doi: 10.1136/gutjnl-2014-307024.
- 79.Abramovitch S., Sharvit E., Weisman Y., Bentov A., Brazowski E., Cohen G., Volovelsky O., Reif S. Vitamin D inhibits development of liver fibrosis in an animal model but cannot ameliorate established cirrhosis. *Am. J. Physiol. Gastrointest. // Liver Physiol.* — 2015. — № 308. — C. G112–G120. doi: 10.1152/ajpgi.00132.2013.
- 80.Eliades M., Spyrou E. Vitamin D: A new player in non-alcoholic fatty liver disease? // *World J. Gastroenterol.* — 2015. — № 21. — C. 1718–1727. doi: 10.3748/wjg.v21.i6.1718.
- 81.Barchetta I., Carotti S., Labbadia G., Gentilucci U.V., Muda A.O., Angelico F., Silecchia G., Leonetti F., Fraioli A., Picardi A., et al. Liver vitamin D receptor, CYP2R1, and CYP27A1 expression: Relationship with liver histology and vitamin D3 levels in patients with nonalcoholic steatohepatitis or hepatitis C virus. // *Hepatology*. — 2012. — № 56. — C. 2180–2187. doi: 10.1002/hep.25930.

82. Eliades M., Spyrou E., Agrawal N., Lazo M., Brancati F.L., Potter J.J., Koteish A.A., Clark J.M., Guallar E., Hernaez R. Meta-analysis: Vitamin D and non-alcoholic fatty liver disease. *Aliment. // Pharmacol. Ther.* — 2013. — № 38. — C. 246–254. doi: 10.1111/apt.12377.
83. Manco M., Ciampalini P., Nobili V. Low levels of 25-hydroxyvitamin D (3) in children with biopsy-proven nonalcoholic fatty liver disease. *// Hepatology.* — 2010. — № 51. — C. 2229. doi: 10.1002/hep.23724.
84. Targher G., Bertolini L., Scala L., Cigolini M., Zenari L., Falezza G., Arcaro G. Associations between serum 25-hydroxyvitamin D3 concentrations and liver histology in patients with non-alcoholic fatty liver disease. *// Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis.* — 2007. — № 17. — C. 517–524. doi: 10.1016/j.numecd.2006.04.002.
85. Barchetta I., Angelico F., Del Ben M., Baroni M.G., Pozzilli P., Morini S., Cavallo M.G. Strong association between non alcoholic fatty liver disease (NAFLD) and low 25(OH) vitamin D levels in an adult population with normal serum liver enzymes. *// BMC Med.* — 2011. — № 9. — C. 85. doi: 10.1186/1741-7015-9-85.
86. Kitson M.T., Pham A., Gordon A., Kemp W., Roberts S.K. High-dose vitamin D supplementation and liver histology in NASH. *// Gut.* — 2016. — № 65. — C. 717–718. doi: 10.1136/gutjnl-2015-310417.
87. Della Corte C., Carpino G., De Vito R., De Stefanis C., Alisi A., Cianfarani S., Overi D., Mosca A., Stronati L., Cucchiara S., et al. Docosahexanoic Acid Plus Vitamin D Treatment Improves Features of NAFLD in Children with Serum Vitamin D Deficiency: Results from a Single Centre Trial. *// PLoS ONE.* — 2016. — № 11. — C. e0168216. doi: 10.1371/journal.pone.0168216.
88. Nobili V., Carpino G., Alisi A., De Vito R., Franchitto A., Alpini G., Onori P., Gaudio E. Role of docosahexaenoic acid treatment in improving liver histology in pediatric nonalcoholic fatty liver disease. *// PLoS ONE.* — 2014. — № 9. — C. e88005. doi: 10.1371/journal.pone.0088005.

89. Nobili V., Bedogni G., Alisi A., Pietrobbattista A., Risé P., Galli C., Agostoni C. Docosahexaenoic acid supplementation decreases liver fat content in children with non-alcoholic fatty liver disease: Double-blind randomised controlled clinical trial. // Arch. Dis. Child. — 2011. — № 96. — C. 350–353. doi: 10.1136/adc.2010.192401.
90. Barchetta I., Del Ben M., Angelico F., Di Martino M., Fraioli A., La Torre G., Saulle R., Perri L., Morini S., Tiberti C., et al. No effects of oral vitamin D supplementation on non-alcoholic fatty liver disease in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. // BMC Med. — 2016. — № 14. — C. 92. doi: 10.1186/s12916-016-0638-y.
91. Edip Erkus, Gulali Aktas, Burcin Meryem Atak, Mehmet Zahid Kocak, Tuba T Duman, Haluk Savli. Haemogram Parameters in Vitamin D Deficiency // J Coll Physicians Surg Pak. — 2018. — № 28 (10). — C. 779-782.
92. Yon Chul Park, Jin Kim, Min Seok Seo, Sung Won Hong, Eun Seok Cho, Jong-Koo Kim. Inverse relationship between vitamin D levels and platelet indices in Korean adults // Hematology. — 2017. — № 22 (10). — C. 623-629.
93. Aihara K, Azuma H, Akaike M, et al. Disruption of nuclear vitamin D receptor gene causes enhanced thrombogenicity in mice. // J Biol Chem. — 2004. — № 279(34). — C. 35798–35802. doi: 10.1074/jbc.M404865200
94. Ishii T, Miyazawa M, Takanashi Y, et al. Genetically induced oxidative stress in mice causes thrombocytosis, splenomegaly and placental angiodyplasia that leads to recurrent abortion. // Redox Biol. — 2014. — № 2. — C. 679–685. doi: 10.1016/j.redox.2014.05.001
95. Schindler R, Mentlein R. Flavonoids and vitamin E reduce the release of the angiogenic peptide vascular endothelial growth factor from human tumor cells. // J Nutr. — 2006. — № 136(6). — C. 1477–1482.
96. Scoditti E, Calabriso N, Massaro M, et al. Mediterranean diet polyphenols reduce inflammatory angiogenesis through MMP-9 and COX-2 inhibition in human vascular endothelial cells: a potentially protective mechanism in

- atherosclerotic vascular disease and cancer. // Arch Biochem Biophys. — 2012. — № 527(2). — С. 81–89. doi: 10.1016/j.abb.2012.05.003
97. Л.И. Малинова, Н.В. Фурман, П.В. Долотовская, Н.Ф. Пучиньян, А.Р. Киселев. Тромбоцитарные индексы как маркеры интенсивности тромбоцитогенеза и агрегационной активности тромбоцитов: патофизиологическая трактовка, клиническое значение, перспективы исследования (обзор) // Саратовский научно-медицинский журнал. — 2017. — № 13 (4). — С. 813–820.
98. Murphy AJ, Tall AR. Disordered haematopoiesis and athero-thrombosis. // Eur Heart J — 2016. — № 37 (14). — С. 1113–21. doi: 10.1093/eurheartj/ehv718
99. Guthikonda S, Alviar CL, Vaduganathan M, et al. Role of reticulated platelets and platelet size heterogeneity on platelet activity after dual antiplatelet therapy with aspirin and clopidogrel in patients with stable coronary artery disease. // J Am Coll Cardiol — 2008. — № 52 (9). — С. 743–9. doi: 10.1016/j.jacc
100. Berger JS, Eraso LH, Xie D, et al. Mean platelet volume and prevalence of peripheral artery disease, the National Health and Nutrition Examination Survey, 1999–2004. // Atherosclerosis — 2010. — № 213 (2). — С. 586–91. doi: 10.1016/j.atherosclerosis
101. Chu SG, Becker RC, Berger PB, et al. Mean platelet volume as a predictor of cardiovascular risk: a systematic review and meta-analysis. // J Thromb Haemost — 2010. — № 8 (1). — С. 148–56. doi: 10.1111/j.1538-7836.2009.03584
102. Sansanayudh N, Anothaisintawee T, Muntham D, et al. Mean platelet volume and coronary artery disease: a systematic review and meta-analysis. // Int J Cardiol — 2014. — № 175 (3). — С. 433–40. doi: 10.1016/j.ijcard.2014.06.028.
103. Slavka G, Perkmann T, Haslacher H, et al. Mean platelet volume may represent a predictive parameter for overall vascular mortality and ischemic

- heart disease. // *Arterioscler Thromb Vasc Biol* — 2011. — № 31 (5). — C. 1215–8. doi: 10.1161/ATVBAHA.110.221788.
104. Rechcinski T, Jasinska A, Forys J, et al. Prognostic value of platelet indices after acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. // *Cardiol J* — 2013. — № 20 (5). — C. 491–8. doi: 10.5603/CJ.2013.0134.
105. Huczek Z, Kochman J, Filipiak KJ, et al. Mean platelet volume on admission predicts impaired reperfusion and longterm mortality in acute myocardial infarction treated with primary percutaneous coronary intervention. // *J Am Coll Cardiol* — 2005. — № 46 (2). — C. 284–90. doi: 10.1016/j.jacc.2005.03.065
106. Noris P, Melazzini F, Balduini CL. New roles for mean platelet volume measurement in the clinical practice? // *Platelets.* — 2016. — № 27 (7). — C. 607-612. doi: 10.1080/09537104.2016.1224828
107. Coban E, Ozdogan M, Yazicioglu G, et al. The mean platelet volume in patients with obesity. // *Int J Clin Pract* — 2005. — № 59 (8). — C. 981–2. doi: 10.1111/j.1742-1241.2005.00500.x

Vol.43 · Suppl 1 · October 2019

pISSN 2233-6079
eISSN 2233-6087



dmj

DIABETES & METABOLISM JOURNAL

Abstract book

2019 International Congress of
Diabetes and Metabolism

October 10 ~12, 2019
Grand Hilton Seoul Hotel, Korea

<https://e-dmj.org>

Prevalence of vitamin D deficiency and correlates of its serum level in Russian patients with normal weight, overweight and obesity

Izzet Nurullaev*, Ivan Pchelin

Saint Petersburg State University, Department of Faculty Therapy

Objective: Vitamin D deficiency is one of the emerging cardiovascular risk factors. The aim of this study was to assess the prevalence of vitamin D deficiency and clinical correlates of its serum level in Russian patients with normal weight, overweight and obesity.

Methods: We investigated 159 patients including 45 individuals with normal body weight (BMI < 25.0, group1), 70 overweight patients (BMI 25.0-29.9, group2), and 44 patients with class I obesity (BMI 30.0-34.9, group3). In addition to routine tests, we assessed platelet indices, serum levels of 25-hydroxyvitamin D, C-reactive protein, TSH, free testosterone (in men), insulin, HOMA-IR, and lipid fractions. Spearman's correlation coefficient (rs) was used for statistical analysis.

Results: The prevalence of vitamin D deficiency (serum level of 25-hydroxyvitamin D < 30 ng/ml) amounted to 44.4% in group1, 62.9% in group2, and 79.5% in group3. In patients with normal body weight, serum level of 25-hydroxyvitamin D correlated with concentrations of TSH (rs = 0.357, p = 0.016) and C-reactive protein (rs = -0.331, p = 0.030). In overweight individuals, it was interconnected with BMI (rs = -0.256, p = 0.033), smoking index (rs = -0.299, p = 0.019), TSH (rs = -0.245, p = 0.044), plateletcrit (rs = -0.427, p = 0.001), and mean platelet volume (rs = -0.319, p = 0.009). In patients with class I obesity, serum level of 25-hydroxyvitamin D correlated with mean platelet volume (rs = -0.451, p = 0.005) and free testosterone level (rs = 0.457, p = 0.032). In all groups, we found no significant correlations between vitamin D status and parameters of lipid and carbohydrate metabolism.

Conclusion: The results of the study demonstrate high prevalence of vitamin D deficiency in Russian patients and its interconnection with weight status. Patients with different values of BMI are characterized by different correlates of 25-hydroxyvitamin D level. In particular, in individuals with normal weight it correlates with C-reactive protein, while in overweight and obese patients there are correlations with platelet indices that may have an impact on the course of obesity-related cardiovascular disorders.

